

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-002367

(43)Date of publication of application : 08.01.2004

---

(51)Int.Cl.

A61K 31/40  
A61K 31/4025  
A61K 31/4035  
A61K 31/404  
A61K 31/41  
A61K 31/423  
A61K 31/426  
A61K 31/427  
A61K 31/428  
A61K 31/433  
A61K 31/4365  
A61K 31/437  
A61K 31/4439  
A61K 31/454  
A61K 31/4725  
A61K 31/496  
A61K 31/497  
A61K 31/498  
A61K 31/501  
A61K 31/506  
A61K 31/519  
A61K 31/5377  
A61K 31/541  
A61K 31/55  
A61P 3/10  
A61P 43/00  
// C07D207/16  
C07D277/06  
C07D277/20  
C07D277/42  
C07D401/12  
C07D403/12  
C07D405/12  
C07D405/14  
C07D409/12  
C07D409/14  
C07D413/12  
C07D417/12  
C07D417/14  
C07D471/04  
C07D491/048  
C07D495/04

---

(21)Application number : 2003-101361

(71)Applicant : TANABE SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 04.04.2003

(72)Inventor : YASUDA KOUSUKE

MORIMOTO HIROSHI

KAWANAMI SABURO  
HIKODA MASAKATSU  
MATSUMOTO TAKESHI  
ARAKAWA KENJI

## (30)Priority

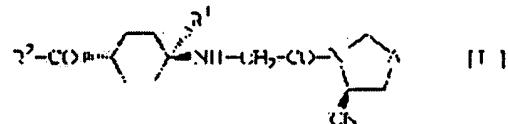
Priority number : 2002102757 Priority date : 04.04.2002 Priority country : JP

## (54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a pharmaceutical composition comprising, as an effective ingredient, a novel aliphatic, nitrogen-containing, five-membered cyclic compound having an excellent DPPIV inhibiting action.

SOLUTION: The pharmaceutical composition comprises:, as an effective ingredient, an aliphatic, nitrogen-containing, five-membered cyclic compound represented by general formula [I'] (wherein A is -CH<sub>2</sub>- or -S-; R<sub>1</sub> is a hydrogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy lower alkyl group or a lower alkoxy lower alkyl group; X is -N(R<sub>3</sub>)-, -O- or -CO-; R<sub>3</sub> is a hydrogen atom or a lower alkyl group; and R<sub>2</sub> is (1) an optionally substituted cyclic group or (2) an optionally substituted amino group); or a pharmacologically acceptable salt thereof.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 26.09.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開2004-2367

(P2004-2367A)

(43)公開日 平成16年1月8日(2004.1.8)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

A61K 31/40

F I

テーマコード(参考)

4C033

A61K 31/4025

A61K 31/4025

4C050

A61K 31/4035

A61K 31/4035

4C063

A61K 31/404

A61K 31/404

4C065

A61K 31/41

A61K 31/41

4C069

審査請求有 請求項の数 18 O L (全 129 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願2003-101361(P2003-101361)

(71)出願人 000002956

(22)出願日

平成15年4月4日(2003.4.4)

田辺製薬株式会社

(31)優先権主張番号

特願2002-102757(P2002-102757)

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(32)優先日

平成14年4月4日(2002.4.4)

(74)代理人 100115473

(33)優先権主張国

日本国(JP)

弁理士 石津 義則

安田 公助

埼玉県北足立郡吹上町富士見4丁目14番24号

(72)発明者

森本 啓氏

埼玉県さいたま市大成町4丁目750番地の2モアステージ大宮606号室

(72)発明者 河南 三郎

埼玉県さいたま市根岸2丁目10番10号

最終頁に続く

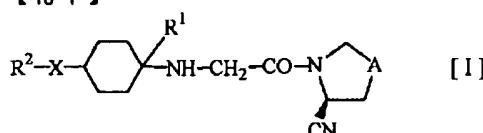
(54)【発明の名称】医薬組成物

## (57)【要約】

【課題】優れたDPPIV阻害作用を有する新規脂肪族含窒素五員環化合物を有効成分としてなる医薬組成物を提供する。

【解決手段】下式[I]

【化1】

(式中、Aは-CH<sub>2</sub>-又は-S-を表し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を表し、Xは-N(R<sup>3</sup>)-、-O-、又は-CO-を表し、R<sup>3</sup>は水素原子又は低級アルキル基を表し、R<sup>2</sup>は(1)置換されてもよい環式基、又は(2)置換されてもよいアミノ基を表す。)

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその葉理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

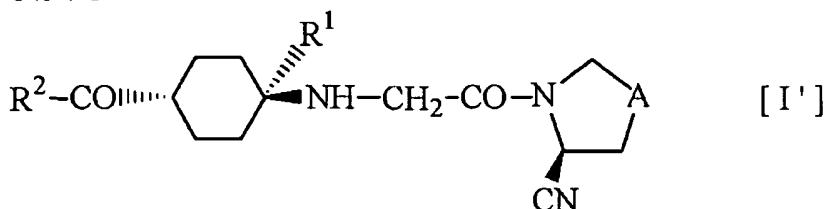
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

一般式 [I']

## 【化1】



10

(式中、Aは-CH<sub>2</sub>-又は-S-を表し、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を表し、R<sup>2</sup>は(1)置換されてもよい環式基であって該環式基部分が(i)単環、二環もしくは三環式炭化水素基又は(ii)単環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は(2)置換されてもよいアミノ基を表す。)

示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物。

## 【請求項2】

20

R<sup>2</sup>が、

(1)以下のA群置換基から選択される同一又は異なる1~3個の置換基を有してもよい環式基であって該環式基部分が(i)単環、二環もしくは三環式炭化水素基又は(ii)単環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は

(2)以下のB群置換基から選択される同一又は異なる1~2個の置換基を有してもよいアミノ基である、請求項1記載の医薬組成物。

## A群置換基:

八口ケン原子: シアノ基: ニトロ基: オキソ基: ヒドロキシ基: カルボキシ基: オキシジル基: アミノ基: カルバモイル基: アミノスルホニル基: 低級アルキル基: 低級アルコキシ基: 低級アルカノイル基:

30

低級アルコキシカルボニル基: 低級アルコキシ置換低級アルカノイル基:

低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基:

低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシカルボニル基:

低級アルキルチオ基: 低級アルキルスルホニル基: ジ低級アルキルアミノ置換低級アルコキシ基: ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基:

アミノ基、カルバモイル基、八口ケン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基およびモノもしくはジ置換アミノ基から選択される基で置換された低級アルキル基: モノもしくはジ置換アミノ基:

モノもしくはジ置換カルバモイル基:

置換もしくは非置換低級シクロアルキル基:

40

置換もしくは非置換低級シクロアルキル-CO-:

置換もしくは非置換低級シクロアルキル-低級アルキル基:

置換もしくは非置換フェニル基:

置換もしくは非置換フェニル-O-:

置換もしくは非置換フェニル-CO-:

置換もしくは非置換フェニル-低級アルキル基:

置換もしくは非置換フェニル-O-低級アルキル基:

置換もしくは非置換フェニルスルホニル基:

置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシ基:

置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシカルボニル基:

50

置換もしくは非置換低級シクロアルケニル基：

置換もしくは非置換二環式複素環基：

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基：

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-O-：

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-CO-：

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-CO-低級アルキル基：および

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-低級アルキル基。

B群置換基：

低級アルキル基：低級アルコキシ置換低級アルキル基：低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基：ヒドロキシ低級アルキル基：カルボキシ低級アルキル基：

10

置換もしくは非置換低級シクロアルキル基：

置換もしくは非置換低級シクロアルキル-低級アルキル基：

置換もしくは非置換フェニル基：

置換もしくは非置換フェニル-低級アルキル基：

置換もしくは非置換二環式炭化水素基：

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基：

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-低級アルキル基：および

置換もしくは非置換二環式複素環基-低級アルキル基。

【請求項3】

「A群置換基から選択される置換基」が、モノもしくはジ置換アミノ低級アルキル基、モノもしくはジ置換アミノ基又はモノもしくはジ置換カルバモイル基であるとき、該置換基の有する置換基は下記C群置換基から選択されるものであり：

20

「A群置換基から選択される置換基」が、置換低級シクロアルキル基、置換低級シクロアルキル-CO-、置換低級シクロアルキル-低級アルキル基、置換フェニル基、置換フェニル-O-、置換フェニル-CO-、置換フェニル-低級アルキル基、置換フェニル-O-低級アルキル基、置換フェニルスルホニル基、置換フェニル低級アルコキシ基、置換フェニル低級アルコキシカルボニル基、置換低級シクロアルケニル基、置換二環式複素環基、置換单環式5～6員複素環基、置換单環式5～6員複素環基-O-、置換单環式5～6員複素環基-CO-、置換单環式5～6員複素環基-CO-低級アルキル基又は置換单環式5～6員複素環基-低級アルキル基であるとき、該置換基の有する置換基は、八ロケン原子、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、および下記C群置換基から選択されるものあり；

30

「B群置換基から選択される置換基」が、置換低級シクロアルキル基、置換低級シクロアルキル-低級アルキル基、置換フェニル基、置換フェニル-低級アルキル基、置換二環式炭化水素基、置換单環式5～6員複素環基、置換单環式5～6員複素環基-低級アルキル基又は置換二環式複素環基-低級アルキル基であるとき、該置換基の有する置換基は下記C群置換基から選択されるものである、請求項2記載の医薬組成物。

C群置換基：

低級アルキル基：ヒドロキシ低級アルキル基：低級アルカノイル基：低級シクロアルキルカルボニル基：低級アルコキシ基：低級アルコキシカルボニル基：低級アルキルスルホニル基：ジ低級アルキル置換カルバモイル基：ジ低級アルキルアミノ置換低級アルカノイル基：

40

置換もしくは非置換フェニル基：

置換もしくは非置換フェニル-O-：

置換もしくは非置換フェニル-CO-：

置換もしくは非置換フェニル低級アルカノイル基：

置換もしくは非置換フェニル低級アルキル基：

置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシ基：

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基：

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-O-：

50

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-CO-；および

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基置換アミノ基；

(C群置換基において、置換フェニル基部分、又は置換单環式5～6員複素環基部分の置換基は、八ロケン原子、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、

低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、および

低級アルコキカルボニル基から選択されるものである)。

【請求項4】

R<sup>2</sup>が、

(1) 置換されてもよい環式基であって該環式基部分が以下の(i)～(iv)から選択される基

10

(i) 炭素数8～7の单環式炭化水素基、

(ii) 炭素数9～11の二環式炭化水素基、

(iii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む单環式複素環基、および

(iv) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含み5～7員環が2個縮合してなる二環式複素環基；または

(2) 置換されたアミノ基：

である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項5】

R<sup>2</sup>が、

20

(1) 置換されてもよい環式基であって、該環式基部分が、

フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロプロピル基、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキソラニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、

フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、

チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、

ビペリジル基、ビペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリダジニル基、バーヒドロアセビニル基、バーヒドロチアセビニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基から選択される基であるか；または

30

(2) 置換されたアミノ基である、

請求項1記載の医薬組成物。

40

【請求項6】

R<sup>2</sup>が、

(1) 置換されてもよい環式基であって、該環式基部分が、

フェニル基、シクロヘキシル基、ピロリジニル基、テトラゾリル基、

フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ビペリジル基、ビペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、バーヒドロアセビニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ベンゾチエニル基、チエノピリジル基、ピロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、およびこれらの一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または

50

(2) 置換されたアミノ基である、  
請求項1記載の医薬組成物。

## 【請求項7】

R<sup>2</sup>が、

(1) 置換されてもよい環式基であって、該環式基部分が、  
ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、  
ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロロピリジル  
基、ジピドロピロロピリジル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基から  
なる群から選択される基であるか；または

(2) 置換されたアミノ基である、  
請求項1記載の医薬組成物。

10

## 【請求項8】

R<sup>2</sup>が、

(1) 下記A'群置換基から選択される同一または異なる1～3個の置換基を有してもよい  
環式基であって該環式基部分が、

ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、  
ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロロピリジル  
基、ジピドロピロロピリジル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基から  
なる群から選択される基であるか；または

(2) 下記B'群置換基から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されたア  
ミノ基である、請求項1記載の医薬組成物。

20

## A'群置換基：

八角ケン原子、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、カルバモイル基、低級アルキル基、低級  
アルコキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ置換  
低級アルキル基、モノもしくはジ置換アミノ基、モノもしくはジ置換カルバモイル基、  
低級シクロアルキル-CO-、

置換もしくは非置換フェニル基、

置換もしくは非置換フェニル-低級アルキル基、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-O-、および

30

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-CO-。

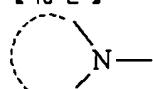
## B'群置換基：

低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、ピリミジ  
ニル基、チアソリル基およびチアジアソリル基。

## 【請求項9】

R<sup>2</sup>が式

## 【化2】



40

で表される(1)置換されてもよい単環、二環もしくは三環式含窒素複素環基又は(2)  
置換されてもよいアミノ基である、請求項1～8のいずれか1項記載の医薬組成  
物。

## 【請求項10】

Aが-CH<sub>2</sub>-である、請求項1～8のいずれか1項記載の医薬組成物。

## 【請求項11】

Aが-CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>1</sup>が水素原子である、請求項1～8のいずれか1項記載の医薬  
組成物。

## 【請求項12】

Aが-CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>が置換されてもよい環式基であ  
50

る、請求項1～8のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項13】

Aが-CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>が置換されたアミノ基である、請求項1～8のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項14】

以下よりなる群から選択される化合物またはその薬理的に許容しうる塩を有効成分としてなる医薬組成物：

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン； 10

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-ビリミジニルアミノカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(N-エチル-N-メトキシエチルアミノカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(N-エチル-N-イソアロピルアミノカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(N-メチル-N-ブチルアミノカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-[(8)-2-メトキシメチルピロリジン-1-イルカルボニル]シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(8-カルバモイルピペリジノカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン； 20

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-アセチルピベラジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(2-イソインドリニルカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-[4-(3-ビリジルカルボニル)ピベラジン-1-イルカルボニル]シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-[4-(3-テノイル)ピベラジン-1-イルカルボニル]シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン； 30

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-[4-(4-クロロフェニル)ピベラジン-1-イルカルボニル]シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(シス-2,6-ジメチルモルホリノカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-ニトロ-2-イソインドリニルカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(ピペリジノカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-カルバモイルピペリジノカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン； 40

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(1-ビロリジニルカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-シクロプロピルカルボニルピベラジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-フロビオニルピベラジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(1-イソインドリニルカルボニル)シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン；

(8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(2,8-ジヒドロー-1H-ピロ[3,4-]

50

-(6) ヒリジン-2-イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルヒロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-[4-(2-ヒリミジニルオキシ) ヒペリジノカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルヒロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-[4-(5-プロモ-2-ヒリミジニルオキシ) ヒペリジノカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルヒロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(シス-3,5-ジメチル-4-ペンジルヒペラジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルヒロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-シクロヘキシルカルボニルアミノヒペリジノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルヒロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-(N-フェニルカルバモイル) ヒペラジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルヒロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-エトキシカルボニルヒペラジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルヒロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-(2-チエニル) ヒペリジノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルヒロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(1,1-ジオキソバービドロ-1,4-チアジン-4-イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルヒロリジン；  
 (R)-4-シアノ-8-[トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアゾリジン；  
 (R)-4-シアノ-8-[トランス-4-(2-イソインドリニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアゾリジン；  
 (R)-4-シアノ-8-[トランス-4-(モルホリノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアゾリジン；および  
 (R)-4-シアノ-8-[トランス-4-(ヒロリジニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアゾリジン。

## 【請求項15】

ジペアチジルペアチダーセIVを阻害するために使用されるものである、請求項1～14のいずれか1項記載の医薬組成物。

## 【請求項16】

ジペアチジルペアチダーセIV活性の阻害により病態の改善が見込まれる疾患の予防剤又は治療剤である、請求項1～14のいずれか1項記載の医薬組成物。

## 【請求項17】

糖尿病の予防剤又は治療剤である、請求項1～14のいずれか1項記載の医薬組成物。

## 【請求項18】

2型糖尿病の予防剤又は治療剤である、請求項1～14のいずれか1項記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬組成物に関する。

40

## 【0002】

## 【従来の技術】

ジペアチジルペアチダーセIV(DPP IV)は、ポリペチド鎖のN末端からX $\alpha\alpha$ -P $\beta\beta$ 又はX $\alpha\alpha$ -A $\beta\beta$ (X $\alpha\alpha$ はいがなるアミノ酸であってもよい)のジペチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。

## 【0003】

DPP IV(CD26とも称される)の生体内での役割、疾患との関係について、種々の報告がある。

(Holstら、Diabetes、第47巻、第1663-1670頁、1998年；Augustynsら、Current Medicinal Chemistry、第

50

6巻、第311-327頁、1999年；

Meesterら、Immunol. Today、第20巻、第367-375頁、1999年；

Fleicherら、Immunol. Today、第15巻、第180-184頁、1994年）

GLP-1（グルカゴン様ペプチド1）は、主にグルコース依存的にインスリン分泌を増幅する働きを有するペプチドホルモンであり、主として小腸下部から食後に分泌され脳で作用する。また、GLP-1が摂食抑制作用を有することを示唆する報告もある。DPPIVは、このGLP-1を加水分解し、不活性化するとともに、GLP-1のアンタゴニストとして作用するペプチドを生じさせる。

DPPIVの酵素活性を阻害する物質は、その阻害作用を介して内在性GLP-1の作用を高めることにより、経口グルコース負荷に対するインスリン分泌応答を高め、損なわれた耐糖能(impaired glucose tolerance)を改善する。

#### 【0004】

このため、DPPIV阻害薬は、糖尿病（特に2型糖尿病）等の予防・治療に有用であると考えられている。また、損なわれた耐糖能によって誘発もしくは増悪される他の疾患〔過血糖（例えば、食後の過血糖）、高インスリン血症、糖尿病合併症（例えば、腎障害、神経障害）、脂質代謝異常、肥満等〕の予防・治療における効果が期待されている。さらに、GLP-1の摂食抑制作用を増強することにより改善が見込まれる疾患（過食、肥満等）の予防・治療における効果も期待される。

#### 【0005】

また、T細胞表面などに存在するDPPIV(CD26)は、免疫系細胞においてはT細胞の活性化にともなって発現が誘導され、T細胞の活性化と増殖に重要な役割をはたしている。このDPPIV(CD26)を抗体や阻害物質によってブロックするとT細胞の活性化が抑制されることが知られている。また、コラーゲン代謝異常や免疫異常疾患において本酵素と病態との関連性に興味がもたれている。たとえば、リウマチ患者において末梢血T細胞のDPPIV(CD26)陽性率が上昇しており、腎炎患者尿中には高いDPPIV活性が検出されている。さらに、DPPIV(CD26)は、HIVのリンパ細胞への進入にも重要な役割を担うと考えられている。

#### 【0006】

このため、DPPIV(CD26)を阻害する物質は、自己免疫疾患（例えば、関節炎、慢性関節リウマチ）、骨粗症、後天性免疫不全症候群(AIDS)、移植臓器・組織の拒絶反応などに対しても予防または治療効果が期待されている。

#### 【0007】

一方、DPPIV阻害作用を有する化合物として、国際公開特許WO98/19998及びWO00/34241には、DPPIV阻害作用を有する2-シアノピロリジン誘導体が記載されている。

#### 【0008】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、優れたDPPIV阻害作用を有する新規脂肪族含窒素五員環化合物を有効成分としてなる医薬組成物を提供するものである。

#### 【0009】

##### 【課題を解決するための手段】

課題を解決するために本発明者等は、鋭意研究の結果、DPPIV阻害作用を有する新規な脂肪族含窒素五員環化合物を見出し、これを有効成分としてなる医薬組成物を創製して本発明を完成した。

#### 【0010】

すなわち、本発明は、一般式[I]

#### 【0011】

#### 【化3】

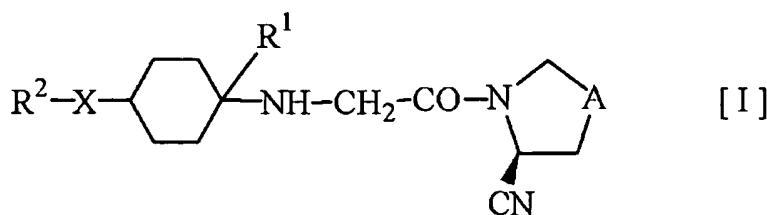
10

20

30

40

50



## 【0012】

(式中、Aは $-CH_2-$ 又は $-S-$ を表し、  
 $R^1$ は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基を表し、  
Xは $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ 、又は $-CO-$ を表し、  
 $R^3$ は水素原子又は低級アルキル基を表し、  
 $R^2$ は(1)置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が(i)単環、二環もしくは三環式炭化水素基又は(ii)単環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は(2)置換されていてもよいアミノ基を表す。)  
で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物に関する。

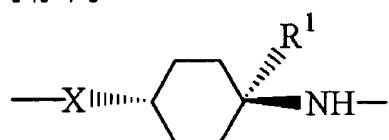
## 【0013】

特に、下記部分構造

20

## 【0014】

## 【化4】



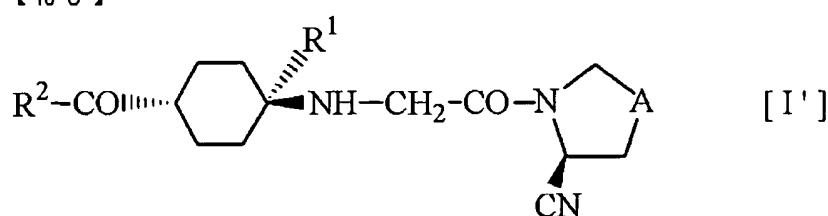
## 【0015】

を有し、かつ、Xが $-CO-$ である化合物、すなわち、一般式[I']

## 【0016】

30

## 【化5】



## 【0017】

(式中、A、 $R^1$ および $R^2$ は、前記と同一の意味を有する。)

40

で示される脂肪族含窒素五員環化合物又はその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物に関する。

## 【0018】

本発明の有効成分である化合物[I]には、不育炭素に基づく光学異性体が存在しうるが、本発明の有効成分である化合物はこれらの光学異性体のいずれをも含み、また、その混合物をも含むものである。また、環式基の基準平面に対する置換基の相対位置に基づく異性体(シス体又はトランス体)が存在するが、本発明の有効成分である化合物はこれらの異性体のいずれをも含み、またこれらの混合物も含む。

## 【0019】

本発明において、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、低

50

級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基としては、炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数1～4のものが挙げられる。また、低級アルカノイル基、低級アルカノイルアミノ基としては、炭素数2～7、とりわけ炭素数2～5の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。低級シクロアルキル基、低級シクロアルケニル基としては、炭素数3～8、とりわけ炭素数3～6のものが挙げられる。低級アルキレン基としては、炭素数1～6、とりわけ炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。低級アルケニル基、低級アルケニレン基としては、炭素数2～7、とりわけ炭素数2～5のものが挙げられる。さらに、八ロケン原子としては、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素が挙げられる。

## 【0020】

10

## 【発明の実施の形態】

本発明の有効成分である化合物【I】において、R<sup>3</sup>で表される水素原子又は低級アルキル基の具体例としては、例えば水素原子およびメチル基などが挙げられる。このうち水素原子がより好ましい。

## 【0021】

本発明の有効成分である化合物【I】において、R<sup>1</sup>で表される「水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基」の具体例としては、例えば、水素原子、メチル基、ヒドロキシメチル基およびメトキシメチル基などが挙げられる。このうち、水素原子が好ましい。

## 【0022】

20

本発明の有効成分である化合物【I】において、R<sup>2</sup>で表される「置換されていてもよい環式基」の環式基部分としては、

(i) 単環、二環もしくは三環式炭化水素基及び

(ii) 単環、二環もしくは三環式複素環基が挙げられる。

## 【0023】

かかる単環、二環もしくは三環式炭化水素基としては、一部又は全部が飽和しててもよい、炭素数3～15のものが挙げられる。

## 【0024】

単環式炭化水素基としては、炭素数3～7のものが挙げられ、具体的には、フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロプロチル基、シクロブロピル基、などが挙げられる。

30

## 【0025】

二環式炭化水素基としては、炭素数9～11のものが挙げられ、具体的には、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

## 【0026】

三環式炭化水素基としては、炭素数12～15のものが好ましく、具体的には、フルオレニル基、アントリル基、フェナントリル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

## 【0027】

40

単環、二環もしくは三環式複素環基としては、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含み、その一部又は全部が飽和しててもよい、単環、二環もしくは三環式の複素環基が挙げられる。

## 【0028】

単環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5～7員環からなる複素環基が挙げられ、具体的には、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラソリジニル基、オキソラニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラソリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラソリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、オキサリル基、イソオキサリル基、オキサジアソリル基、チエニル基、チアソリル基、イソチア

50

ソリル基、チアジアソリル基、ピベリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ヒリジル基、ヒリミジニル基、ピラジニル基、ピリゲジニル基、ピラニル基、テトラヒドロヒリジル基、ジヒドロヒリダジニル基、パーヒドロアセビニル基、パーヒドロチアセビニル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

## 【0029】

二環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5～7員環が2個縮合してなる複素環基が挙げられ、具体的には、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダソリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアソリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノヒリジル基、チアソロヒリジル基、ピロロヒリジル基、ジヒドロピロロヒリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナソリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

10

## 【0030】

三環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む複素環基であって、飽和又は不飽和の5～7員環が3個縮合してなる複素環基が挙げられ、具体的には、ベンゾオキソラノヒリミジニル基、β-カルボリニル基、カルバソリル基、フェノチアジニル基、フェノキサジニル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基などが挙げられる。

20

## 【0031】

これら環式基（単環、二環もしくは三環式炭化水素基または単環、二環もしくは三環式複素環基）のうち、

「(i) 炭素数3～7の単環式炭化水素基、

(ii) 炭素数9～11の二環式炭化水素基、

(iii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の異項原子を含む単環式複素環基、または

(iv) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含み、5～7員環が2個縮合してなる二環式複素環基」

30

が好ましく、かかる基の具体例としては、

「フェニル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、シクロブチル基、シクロプロピル基、インダニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキソラニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピベリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ヒリジル基、ヒリミジニル基、ピラジニル基、ピリゲジニル基、ピラニル基、テトラヒドロヒリジル基、ジヒドロヒリダジニル基、パーヒドロアセビニル基、パーヒドロチアセビニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノヒリジル基、チアゾロヒリジル基、ピロロヒリジル基、ジヒドロピロロヒリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基など」が挙げられる。

40

## 【0032】

このうち、より好ましい具体例としては、

「フェニル基、シクロヘキシル基、ピロリジニル基、テトラゾリル基、

50

フリル基、チエニル基、チアソリル基、ビペリジル基、ビペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ビリジル基、ビリミジニル基、ビラジニル基、ビリグジニル基、バービドロアセピニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ベンゾチエニル基、チエノビリジル基、ビロロビリジル基、ジヒドロビロロビリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、およびこれらの一又は全部が飽和している環式基など」が挙げられ、さらには好ましい具体例としては、「ビロリジニル基、ビペリジル基、ビペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ビリジル基、ビリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ビロロビリジル基、ジヒドロビロロビリジル基、およびこれらの一又は全部が飽和している環式基など」が挙げられる。

10

## 【0083】

また、このうち、とりわけ好ましい具体例としては、

「1-ビロリジニル基、1-ビペリジル基、1-ビペラジニル基、4-モルホリニル基、4-チオモルホリニル基、2-ビリジル基、2-ビリミジニル基、2-イソインドリニル基、1-インドリニル基および2,3-ジヒドロ-1H-ビロロ[3,4-b]ビリジン-2-イル基等」が挙げられる。

## 【0084】

$R^2$  で表される「置換されてもよい環式基（単環、二環もしくは三環式炭化水素基または单環、二環もしくは三環式複素環基）」は、非置換のものであってもよいが、同一又は異なる1～3個の置換基を有してもよい。

20

該環式基における置換基は、特に限定されないが、具体的には、例えば下記「A群置換基」から選択される置換基が挙げられ、そのうち、「A'群置換基」がより好ましい。

## 【0085】

本発明の有効成分である化合物〔I〕において、 $R^2$  で表される「置換されてもよいアミノ基」は、非置換のものであってもよいが、同一又は異なる1～2個の置換基を有するアミノ基（モノもしくはジ置換アミノ基）であってもよい。該アミノ基における置換基は、特に限定されないが、具体的には、例えば下記「B群置換基」から選択される置換基が挙げられ、そのうち「B'群置換基」がより好ましい。

## 【0086】

$R^2$  で表される「置換されてもよいアミノ基」としては、置換されたアミノ基（モノもしくはジ置換アミノ基）が好ましく、より具体的には、

30

「低級アルキル基（メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など）、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、ビリミジニル基、チアソリル基およびチアジアソリル基からなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基」が好ましい。このうち、

「(i) 低級アルキル基（メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など）、低級シクロアルキル基および低級アルコキシ置換低級アルキル基から選択される同一又は異なる置換基でジ置換されたアミノ基；または

(ii) ビリミジニル基、チアソリル基およびチアジアソリル基から選択される置換基でモノ置換されたアミノ基」がより好ましく、

40

「低級アルキル基（メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基など）、低級シクロアルキル基および低級アルコキシ置換低級アルキル基から選択される同一又は異なる置換基でジ置換されたアミノ基」がとりわけ好ましい。

## 【0087】

-----A群置換基：-----

A群置換基としては、以下のものが挙げられる：

八員ケン原子（C1、F、Br等）；シアノ基；ニトロ基；オキソ基；ヒドロキシ基；カルボキシ基；オキシジル基；アミノ基；カルバモイル基；アミノスルホニル基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルカノイル基；

低級アルコキシカルボニル基；低級アルコキシ置換低級アルカノイル基；

50

低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシ基：

低級アルコキシカルボニル置換低級アルコキシカルボニル基：

低級アルキルチオ基：

低級アルキルスルホニル基：

ジ低級アルキルアミノ置換低級アルコキシ基：

ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基：

アミノ基、カルバモイル基、八口ケン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、およびモノもしくはジ置換アミノ基から選択される基で置換された低級アルキル基  
〔置換アミノ基部分における置換基はいずれも特に限定されないが、具体的には例えば後記C群の置換基があげられる。〕：

10

モノもしくはジ置換アミノ基およびモノもしくはジ置換カルバモイル基

〔置換アミノ基又は置換カルバモイル基における置換基はいずれも特に限定されないが、具体的には例えば後記C群の置換基があげられる。〕：

置換もしくは非置換低級シクロアルキル基、

置換もしくは非置換低級シクロアルキル-CO-、

置換もしくは非置換低級シクロアルキル-低級アルキル基、

置換もしくは非置換フェニル基、

置換もしくは非置換フェニル-O-、

置換もしくは非置換フェニル-CO-、

置換もしくは非置換フェニル-低級アルキル基、

20

置換もしくは非置換フェニル-O-低級アルキル基、

置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシカルボニル基、

置換もしくは非置換低級シクロアルケニル基（シクロプロテニル基等）、

置換もしくは非置換二環式複素環基、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-O-、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-CO-、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-CO-低級アルキル基および

30

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-低級アルキル基

〔置換低級シクロアルキル基部分、置換フェニル基部分、置換低級シクロアルケニル基部分、置換二環式複素環基部分、又は置換单環式5～6員複素環基部分における置換基は、いずれも特に限定されないが、具体的には例えば、八口ケン原子（C-I、F、Br等）、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、および後記C群置換基の置換基などがあげられる。

また单環式5～6員複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子を含む单環式5～6員複素環基が挙げられ、具体的には、ビペリジル基、ビペラジニル基、モルホリニル基、ヒリジル基、ヒリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基およびチエニル基等が挙げられる。

40

また、二環式複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含み5～6員環が2個縮合してなる二環式複素環基が挙げられ、具体的にはイソインドリニル基、インドリニル基などが挙げられる。〕。

【0038】

-----A'群置換基（より好ましいA群置換基）：-----  
より好ましいA群置換基として、以下のものが挙げられる：

八口ケン原子（C-I等）：シアノ基：ニトロ基：オキソ基：カルバモイル基：低級アルキル基：低級アルコキシ基：低級アルカノイル基：低級アルコキシカルボニル基：

低級アルコキシ置換低級アルキル基、

50

モノもしくはジ置換アミノ基（低級シクロアルキルカルボニル置換アミノ基など）、モノもしくはジ置換カルバモイル基（フェニル置換カルバモイル基など）、低級シクロアルキル-CO-、

置換もしくは非置換フェニル基（フェニル基、ハロフェニル基など）、

置換もしくは非置換フェニル-低級アルキル基（フェニル低級アルキル基、ハロフェニル低級アルキル基など）、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基（チエニル基など）、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-O-（ピリミジニルオキシ基、ハロピリミジニルオキシ基など）、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-CO-（ピリジルカルボニル基、チエニルカルボニル基など）10

（上記において各单環式5～6員複素環基部分として、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子を含む单環式5～6員複素環基が挙げられ、具体的には、ピリジル基、ピリミジニル基、チエニル基等が挙げられる。）。

#### 【0039】

-----B群置換基-----

-----

B群置換基として、以下のものが挙げられる：

低級アルキル基：低級アルコキシ置換低級アルキル基：低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基：20

ヒドロキシ低級アルキル基：カルボキシ低級アルキル基：

置換もしくは非置換低級シクロアルキル基、

置換もしくは非置換低級シクロアルキル-低級アルキル基、

置換もしくは非置換フェニル基、

置換もしくは非置換フェニル-低級アルキル基、

置換もしくは非置換二環式炭化水素基、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-O-低級アルキル基、および

置換もしくは非置換二環式複素環基-O-低級アルキル基

[置換低級シクロアルキル基部分、置換フェニル基部分、置換二環式炭化水素基部分、置換单環式5～6員複素環基部分、又は置換二環式複素環基部分における置換基は、いずれも特に限定されないが、具体的には例えば後記C群置換基の置換基があげられる。]

二環式炭化水素基部分としては、炭素数9～11の二環式炭化水素基が挙げられ、具体的には例えばインダニル基等が挙げられる。

また、单環式5～6員複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子を含む单環式5～6員複素環基が挙げられ、具体的には、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基およびチエニル基等が挙げられる。40

また、二環式複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含み飽和又は不饱和の5～6員環が2個縮合してなる複素環基が挙げられ、具体的には例えばベンゾジオキソラニル基等が挙げられる。]。

#### 【0040】

-----B'群置換基（より好みしいB群置換基）-----

より好みしいB群置換基として、以下のものが挙げられる：

低級アルキル基（メチル基、エチル基、イソアプロピル基、ブチル基など）、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基、ピリミジニル基、チアゾリル基およびチアジアゾリル基。

とりわけ好みしいB群置換基として、以下のものが挙げられる：

10

20

30

40

50

$R^2$  がジ置換アミノ基である場合において、

低級アルキル基（メチル基、エチル基、イソアプロピル基、ブチル基など）、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ置換低級アルキル基：および

$R^2$  がモノ置換アミノ基である場合において、

ピリミジニル基、チアゾリル基およびチアシアゾリル基。

【0041】

----- C 群置換基 -----

C 群置換基として、以下のものが挙げられる：

低級アルキル基：ヒドロキシ低級アルキル基：低級アルカノイル基：低級シクロアルキルカルボニル基：低級アルコキシ基：低級アルコキカルボニル基：低級アルキルスルホニル基：ジ低級アルキル置換カルバモイル基：ジ低級アルキルアミノ置換低級アルカノイル基：および

10

置換もしくは非置換フェニル基、

置換もしくは非置換フェニル-O-、

置換もしくは非置換フェニル-CO-、

置換もしくは非置換フェニル低級アルカノイル基、

置換もしくは非置換フェニル低級アルキル基、

置換もしくは非置換フェニル低級アルコキシ基、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基、

20

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-O-（ピリジルオキシ基等）、

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基-CO-（ピリジルカルボニル基等）

および

置換もしくは非置換单環式5～6員複素環基置換アミノ基（ピリジルアミノ基等）

〔置換フェニル基部分、又は置換单環式5～6員複素環基部分における置換基はいずれも特に限定されないが、具体的には例えば、ハロケン原子（Cl、F、Br等）、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、および低級アルコキカルボニル基などが挙げられる。〕

また单環式5～6員複素環基部分としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子を含む单環式5～6員複素環基が挙げられ、具体的には、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基およびチエニル基等が挙げられる。〕。

30

【0042】

本発明の有効成分である化合物【I】において、Xが-N(R<sup>3</sup>)-又は-O-であるときのR<sup>2</sup>としては、置換されてもよい環式基であるものが好適な例として挙げられる

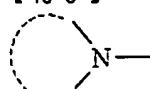
【0043】

また、本発明の有効成分である化合物【I】において、Xが-CO-であるときのR<sup>2</sup>としては、式

40

【0044】

【化6】



【0045】

で表される（1）置換されてもよい单環、二環もしくは三環式含窒素複素環基又は（2）置換されてもよいアミノ基が好適な例として挙げられる。

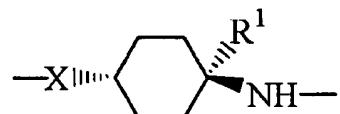
【0046】

50

また、本発明の有効成分である化合物【I】において、【I】の構造中のシクロヘキシリ環を基準平面とする2種類のシス-トランス異性体のうち、トランス型の異性体化合物は、より高いDPP IV阻害活性を得られる点でより好ましい。すなわち、本発明の目的化合物【I】において、下記部分構造

【0047】

【化7】



10

【0048】

を有する化合物又はその葉理的に許容しうる塩が好ましい。

特に基Xが-CO-である化合物においてかかるトランス体の優位性が顕著である。

【0049】

本発明の有効成分である化合物の一つの化合物群として、化合物【I】のうち、R<sup>2</sup>が、(1) A群置換基から選択される同一又は異なる1～3個の置換基を有していてもよい環式基であって該環式基部分が(i)単環、二環もしくは三環式炭化水素基又は(ii)単環、二環もしくは三環式複素環基である基、又は

(2) B群置換基から選択される同一又は異なる1～2個の置換基を有するアミノ基である化合物が挙げられる(化合物群1)。

20

【0050】

また別の化合物群として、化合物【I】または前記化合物群1のうち、R<sup>2</sup>が、

(1) 置換されていてもよい環式基であって該環式基部分が以下の(i)～(iv)から選択される基

(i) 炭素数3～7の単環式炭化水素基、

(ii) 炭素数9～11の二環式炭化水素基、

(iii) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～2個の異項原子を含む単環式複素環基、および

(iv) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～3個の異項原子を含み5～7員環が2個縮合してなる二環式複素環基；または

30

(2) 置換されたアミノ基：

である化合物が挙げられる(化合物群2)。

【0051】

また、前記化合物群2のうち、R<sup>2</sup>が、

(1) 置換されていてもよい環式基であって、該環式基部分が、フェニル基、シクロヘキシリ基、シクロペンチル基、シクロプロチル基、シクロブロビル基、インゲニル基、インデニル基、オフチル基、テトラヒドロナフチル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、オキソラニル基、チオラニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリタジニル基、パーアヒドロアセビニル基、パーアヒドロチアセビニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インドリル基、インダゾリル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾジオキソラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、チエノピリジル基、チアゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ナフチリジニル基、およびこれらの一又は全部が飽和している環式基から選択される基であるか；または

40

50

(2) 置換されたアミノ基である化合物が挙げられる（化合物群3）。

【0052】

また、化合物群3において、より好ましい化合物群として、 $R^2$  が、

(1) 置換されていてもよい環式基であって、該環式基部分が、フェニル基、シクロヘキシル基、ピロリジニル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ペーヒドロアセビニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ベンゾチエニル基、チエノピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または

10

(2) 置換されたアミノ基である化合物が挙げられる（化合物群4）。

【0053】

また、化合物群4において、さらに好ましい化合物群として、 $R^2$  が、

(1) 置換されていてもよい環式基であって、該環式基部分が、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または

(2) 置換されたアミノ基である化合物が挙げられる（化合物群5）。

【0054】

また、化合物【I】のうち、別のより好ましい化合物群として、 $R^2$  が、

20

(1) A'群置換基から選択される同一または異なる1～3個の置換基を有していてもよい環式基であって該環式基部分が、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、およびこれら的一部又は全部が飽和している環式基からなる群から選択される基であるか；または

(2) B'群置換基から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されたアミノ基である化合物が挙げられる（化合物群6）。

【0055】

また、化合物【I】あるいは前記各化合物群1、2、3、4、5又は6のうち、Xが-N( $R^3$ )-又は-O-であるときの $R^2$ が置換されていてもよい環式基である化合物群が挙げられる（化合物群7）。

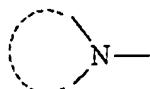
30

【0056】

また、化合物【I】あるいは前記各化合物群1、2、3、4、5又は6のうち、Xが-CO-であるときの $R^2$ が式

【0057】

【化8】



40

【0058】

で表される(1)置換されていてもよい単環、二環もしくは三環式含窒素複素環基又は(2)置換されていてもよいアミノ基である化合物群が挙げられる（化合物群8）。

【0059】

また、化合物【I】あるいは前記各化合物群1、2、3、4、5、6、7又は8のうち、より好ましい化合物群として、

Xが-CO-又は-O-であり、Aが-CH<sub>2</sub>-である化合物群；

Xが-CO-又は-O-であり、Aが-CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>1</sup>が水素原子である化合物群；

Xが-CO-であり、Aが-CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>1</sup>が水素原子である化合物群；

50

Xが-CO-であり、Aが-CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>が置換されてもよい環式基である化合物群；

Xが-CO-であり、Aが-CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>が置換されたアミノ基である化合物群；

Xが-CO-又は-O-であり、Aが-S-である化合物群；

Xが-CO-又は-O-であり、Aが-S-であり、R<sup>1</sup>が水素原子である化合物群；

Xが-CO-であり、Aが-S-であり、R<sup>1</sup>が水素原子である化合物群；

Xが-CO-であり、Aが-S-であり、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>が置換されてもよい環式基である化合物群；

Xが-CO-であり、Aが-S-であり、R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>が置換されたアミノ基である化合物群；などが挙げられる。 10

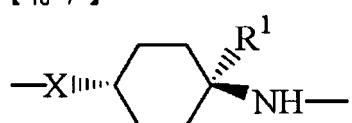
#### 【0060】

さらにまた、前記の各化合物群において、より好ましい化合物群として、

下記部分構造

#### 【0061】

#### 【化9】



20

#### 【0062】

を有する化合物群が挙げられる。

#### 【0063】

また、化合物【I】のうち、好ましい具体的な化合物として、以下のようないくつかの化合物が挙げられる：

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-ニトロ-2-ピリジルアミノ)シクロヘキシルアミノ]アセチルビロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-シアノ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキシルアミノ]アセチルビロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルビロリジン； 30

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルビロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-ブロモ-2-ピリミジニルオキシ)シクロヘキシルアミノ]アセチルビロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-ピリミジニルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルビロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(N-エチル-N-メトキシエチルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルビロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(N-エチル-N-イソプロピルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルビロリジン； 40

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(N-メチル-N-ブチルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルビロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-[(S)-2-メトキシメチルビロリジン-1-イルカルボニル]シクロヘキシルアミノ]アセチルビロリジン； (S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(3-カルバモイルビペリジノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルビロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(3-ニトロ-2-ピリジルアミノ)シクロヘキシルアミノ]アセチルビロリジン；

(S)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-アセチルビペラジン-1-イルカルボ 50

ニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(2-イソインドリニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-[4-(3-ビリジルカルボニル) ピペラジン-1-イルカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-[4-(3-テノイル) ピペラジン-1-イルカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-[4-(4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イルカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(シス-2, 6-ジメチルモルホリノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(5-ニトロ-2-イソインドリニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(ピベリジノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-カルバモイルピベリジノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(1-ピロリジニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-シクロプロピルカルボニル) ピペラジン-1-イルカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-アプロピオニル) ピペラジン-1-イルカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(1-インドリニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(2, 8-ジヒドロ-1H-ピロ[3, 4-b]ピリジン-2-イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-[4-(2-ビリミジニルオキシ) ピベリジノカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-[4-(5-ブロモ-2-ピリミジニルオキシ) ピベリジノカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(シス-8, 5-ジメチル-4-ペンジル) ピペラジン-1-イルカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-シクロヘキシカルボニルアミノ) ピベリジノカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-(N-フェニルカルバモイル) ピペラジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(4-エトキシカルボニル) ピペラジン-1-イルカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-[4-(2-チエニル) ピベリジノカルボニル] シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (8)-2-シアノ-1-[トランス-4-(1, 1-ジオキソバーヒドロ-1, 4-チアジン-4-イルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルピロリジン；  
 (R)-4-シアノ-3-[トランス-4-(5-ニトロ-2-ビリジルアミノ) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアソリジン；  
 (R)-4-シアノ-3-[トランス-4-(5-シアノ-2-ビリジルオキシ) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアソリジン；  
 (R)-4-シアノ-3-[トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアソリジン；  
 (R)-4-シアノ-3-[トランス-4-(2-イソインドリニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアソリジン；

ヘキシルアミノ] アセチルチアソリジン：

(R) - 4 - シアノ - 3 - [トランス - 4 - (モルホリノカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアソリジン：および

(R) - 4 - シアノ - 3 - [トランス - 4 - (ピロリジニルカルボニル) シクロヘキシルアミノ] アセチルチアソリジン。

#### 【0064】

本発明の有効成分である化合物 [I] (特に化合物 [I']) 又はその薬理的に許容しうる塩は、DPP IV の酵素活性に対して優れた阻害作用を有する。特に、ヒト DPP IV に対して優れた阻害作用を有する。また、種々のセリンプロテアーゼ (例えば、プラスミン、トロンビン、プロリルエンドペプチダーゼ、トリプシン、ジペプチジルペプチダーゼ II など) の中で DPP IV (すなわち、IV 型のジペプチジルペプチダーゼ) に対して高い選択性を示す。また、本発明の有効成分である化合物 [I] (特に化合物 [I']) 又はその薬理的に許容しうる塩は、その DPP IV 阻害作用を介して、経口グルコース負荷に対するインスリン分泌応答を改善する。  
10

#### 【0065】

従って、本発明の有効成分である化合物 [I] (特に化合物 [I']) 又はその薬理的に許容しうる塩は、DPP IV に関連する疾患 (DPP IV により介在される疾患)、すなわち、DPP IV の酵素活性を阻害することにより病態の改善が見込まれる疾患の予防又は治療薬として有用である。

#### 【0066】

かかる疾患としては、例えば、糖尿病 (例えば、1型糖尿病、2型糖尿病等)、過血糖 (例えば、食後の過血糖等)、高インスリン血症、糖尿病合併症 (例えば、腎障害、神経障害等)、肥満、過食、脂質代謝異常 (例えば、高トリグリセリド血症等の高脂血症等)、自己免疫疾患 (例えば、関節炎、慢性関節リウマチ等)、骨粗症、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、移植臓器・組織の拒絶反応等が挙げられる。本発明の有効成分である化合物 [I] (特に化合物 [I']) 又はその薬理的に許容しうる塩は、とりわけ、糖尿病 (特に2型糖尿病) の予防又は治療薬として有用である。  
20

#### 【0067】

また本発明の有効成分である化合物は、毒性も低く、医薬化合物として使用する場合、高い安全性を有する。また、薬物動態的にも優れた特性 (バイオアベイラビリティー、インピトロの代謝安定性 (ヒト肝臓ホモジネート中の安定性)、P450 阻害作用、蛋白質との結合性など) を示す。  
30

#### 【0068】

本発明の有効成分である化合物の DPP IV 阻害作用およびそれに基づく薬効 (抗血糖効果、グルコース負荷に対するインスリン分泌応答改善効果など) は、既知方法もしくはそれらと同等の方法 (WO 98/19998: WO 00/34241; Holstら、Diabetes, 第47巻、第1663-1670頁、1998年; Augustynsら、Current Medicinal Chemistry, 第6巻、第311-327頁、1999年; Meesterら、Immunol. Today, 第20巻、第367-375頁、1999年; Fleicherら、Immunol. Today, 第15巻、第180-184頁、1994年; Pedersenら、Diabetes, 第47巻、第1258-1258頁、1998年) により確認できる。  
40

#### 【0069】

本発明の有効成分である化合物 [I] は、遊離の形でも、薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができます。化合物 [I] の薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシリ酸塩又はマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシル基等の置換基を有する場合には塩基との塩 (例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩) が挙げられる。  
50

## 【0070】

本発明の有効成分である化合物〔I〕又はその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物或いは水和物等をいずれも含むものである。

## 【0071】

本発明の有効成分である化合物〔I〕又はその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経口的にも投与することができ、錠剤、粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。例えば、本発明の有効成分である化合物を、一般的な医薬において許容される結合剤、崩壊剤、增量剤、充填剤、滑沢剤などの賦活剤あるいは希釈剤とともに用い、通常の方法により、製剤化して用いることができる。

## 【0072】

本発明の有効成分である化合物〔I〕又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年令、体重、状態によっても異なるが、通常、1日当り約0.01～300mg/kg、とりわけ約0.1～30mg/kg程度とするのが好ましい。

## 【0073】

本発明の有効成分である化合物〔I〕は、下記〔A法〕～〔B法〕により製造することができますが、これらに限定されるものではない。

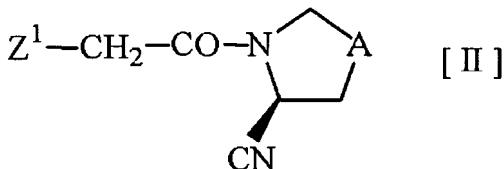
## 【0074】

## 〔A法〕

本発明の有効成分である化合物〔I〕は、一般式〔II〕

## 【0075】

## 【化10】

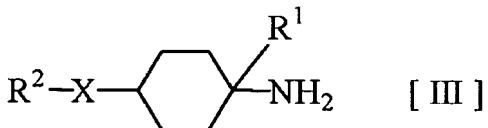


## 【0076】

(式中、Z¹は反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)  
で示される化合物と、一般式〔III〕

## 【0077】

## 【化11】



## 【0078】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
で示される化合物又はその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることにより製造することができます。

## 【0079】

化合物〔III〕の塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸又はアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の無機塩基との塩が使用できる。

## 【0080】

Z¹の反応性残基としては、八ロケン原子、低級アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基等の慣用の反応性残基を好適に用いることができるが、とりわけ八ロケン原子が好ましい。

## 【0081】

化合物〔II〕と化合物〔III〕又はその塩との反応は、脱酸剤（例えば、水素化ナト

10

20

30

40

50

リウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基等)の存在下又は非存在下、適当な溶媒(例えば、アセトニトリル、メタノール、エタノール等)中又は無溶媒で、0~120℃、とりわけ室温~80℃で実施することができる。

## 【0082】

## 【B法】

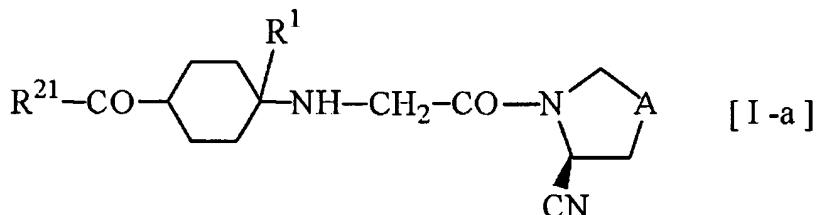
また、本発明の有効成分である化合物[I]のうち、

一般式[I-a]

## 【0083】

## 【化12】

10



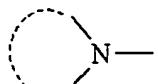
## 【0084】

(式中、R<sup>21</sup>は、式

## 【0085】

## 【化13】

20



## 【0086】

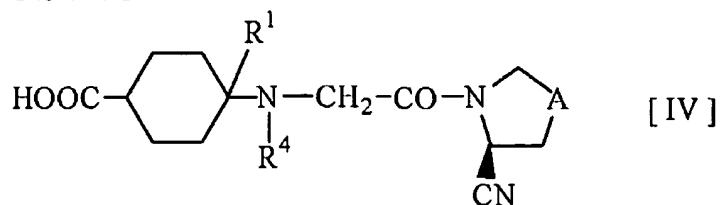
で表される(1)置換されてもよい単環、二環もしくは三環式含窒素複素環基 又は  
(2)置換されてもよいアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物は、一般式[IV]

## 【0087】

## 【化14】

30



## 【0088】

(式中、R<sup>4</sup>はアミノ基の保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩を、一般式[V]

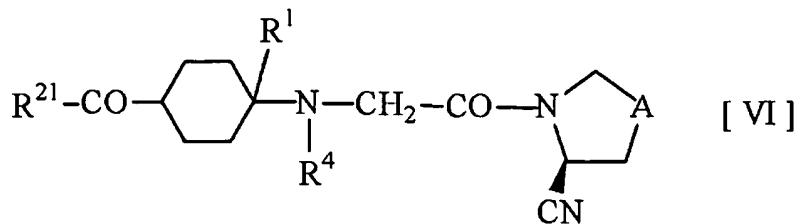
40

R<sup>21</sup>-H

で示される化合物又はその塩と反応させて、一般式[VI]

## 【0089】

## 【化15】



〔 0 0 9 0 〕

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩を得、さらに生成物のアミノ基保護基 ( $R^4$ ) を除去し、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることにより製造することができます。

[ 0 0 9 1 ]

化合物 [IV] ~ [VI] の塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸又はアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の無機塩基との塩が使用できる。

[ 0 0 9 2 ]

$R^4$  のアミノ基の保護基としては、セーブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基等の慣用のアミノ基保護基をいずれも好適に使用できる。

[ 0 0 9 3 ]

化合物 [IV] 又はその塩と化合物 [V] 又はその塩との反応は、縮合剤〔例えば、O-ペンソトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、DCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)、EDC(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)等〕の存在下又は非存在下、適当な溶媒(例えば、アセトニトリル、メタノール、エタノール等)中又は無溶媒で、0～120℃、とりわけ室温～80℃で実施することができます。

[ 0 0 9 4 ]

また反応を促進させるために、塩基（炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン等）や、1-ヒドロキシベンゾトリアソールなどの添加剤を上記縮合剤に添加することもできる。

[ 0 0 9 5 ]

引き続き行われる化合物[VII]のアミノ基保護基( $R^4$ )の除去は、常法により実施できるが、例えば、適当な溶媒(例えば、メタノール、エタノール、ジオキサン、塩化メチレン等)中又は無溶媒で、酸(例えば、塩酸、硫酸などの無機酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸等)による処理、塩基(例えば、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基等)による処理又は接触還元(例えば、水素雰囲気下中で、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素等を用いて実施する)により、-78~80°C、とりわけ0°C~室温で実施することができる。

[ 0 0 9 6 ]

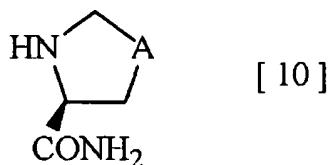
本発明の有効成分である化合物の原料化合物【II】は、例えば、国際公開特許WO98/19998、WO00/34241、後記参考例(参考例1または2)などに記載の方法に準じて製造することができます。

[0097]

例えば、化合物 [11] は、一般式 [19]

[ 0 0 9 8 ]

【化 1 6】



【0099】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物と、一般式 [11]

 $Z^2 - CH_2 - CO - Z^3$  [11]

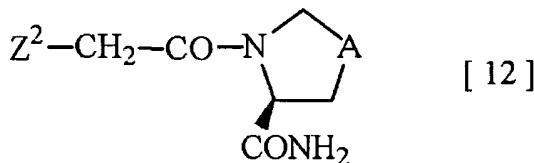
10

(式中、 $Z^2$  及び  $Z^3$  は同一又は異なって反応性残基を表す。)

で示される化合物とを脱酸剤（例えば、トリエチルアミン等）の存在下、反応させ、一般式 [12]

【0100】

【化17】



20

【0101】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物を得、さらに生成物を常法により脱水剤（例えば、オキシ塩化リン、トリフルオロ酢酸無水物等）で処理することにより、得ることができる。

【0102】

 $Z^2$  又は  $Z^3$  の反応性残基としては、前記  $Z^1$  と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

【0103】

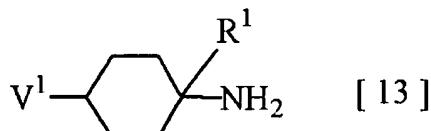
原料化合物 [III] は、具体的には、例えば、後記参考例（参考例 8～14）に記載の方法と同様にして製造することができる。

【0104】

例えば、 $X$  が  $-N(R^3)$  一又は  $-O-$  である化合物 [III] は、一般式 [13]

【0105】

【化18】



40

【0106】

(式中、 $V^1$  は  $-NH(R^3)$  一またはヒドロキシ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [14]

 $R^2 - Z^4$  [14](式中、 $Z^4$  は反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物とを、脱酸剤（例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基等）の存在下又は非存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができる。

50

## 【0107】

アミノ基の保護基としては、前記R<sup>4</sup>と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

## 【0108】

X<sup>4</sup>の反応性残基としては、前記X<sup>1</sup>と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

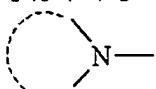
## 【0109】

例えば、Xが-CO-であり、R<sup>2</sup>が式

## 【0110】

## 【化19】

10



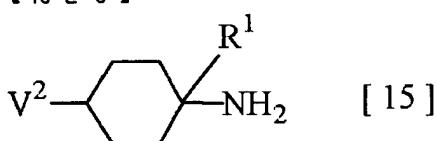
## 【0111】

で表される基である化合物【III】は、一般式【15】

## 【0112】

## 【化20】

20

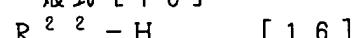


## 【0113】

(式中、V<sup>2</sup>は-COOHを表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、

一般式【16】

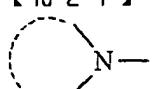


(式中、R<sup>22</sup>は、式

## 【0114】

## 【化21】

30



## 【0115】

で示される(1)置換されてもよい単環、二環もしくは三環式含窒素複素環基 又は(2)置換されてもよいアミノ基を表し、水素原子とともに環状又は鎖状のアミンを形成する。)

で示される化合物又はその塩とを、縮合剤(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミド等)の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができます。

40

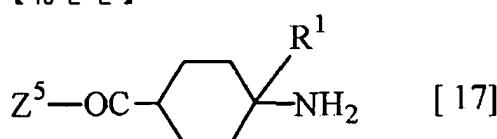
## 【0116】

あるいは、Xが-CO-である化合物【III】は、

一般式【17】

## 【0117】

## 【化22】

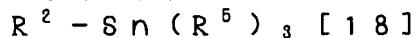


50

## 【0118】

(式中、 $\text{X}^5$  は反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。) で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、

## 一般式 [18]



(式中、 $\text{R}^5$  は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。) で示される化合物とをパラジウム触媒（例えば、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムなど）の存在下に反応させることにより得ることができます。

## 【0119】

アミノ基の保護基としては、前記 $\text{R}^4$  と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。また、 $\text{X}^5$  の反応性残基としては、前記 $\text{X}^1$  と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

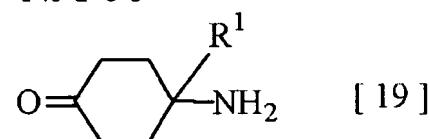
10

## 【0120】

あるいはまた、 $\text{X}$  が $-\text{N}(\text{R}^3)\text{H}$  である化合物 [III] は、一般式 [19]

## 【0121】

## 【化23】

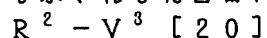


20

## 【0122】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物、そのアミノ基保護体又はそれらの塩と、一般式 [20]



(式中、 $\text{V}^3$  は $-\text{N}(\text{R}^3)\text{H}$  を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。) で示される化合物とを、還元剤（トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなど）の存在下に反応させ、必要に応じ、アミノ基の保護基を常法により脱保護することにより製造することができます。

30

## 【0123】

アミノ基の保護基としては、前記 $\text{R}^4$  と同様な慣用の保護基をいずれも好適に用いることができる。

## 【0124】

原料化合物 [10] ~ [20] は、既知方法または後記参考例に記載の方法と同様にして製造できる。シクロヘキサン環を基準平面とするトランス体の原料化合物 [III] を得る場合、各々、トランス体の原料シクロヘキサン化合物（化合物 [18]、[15]、[17] など）を用いればよい。

## 【0125】

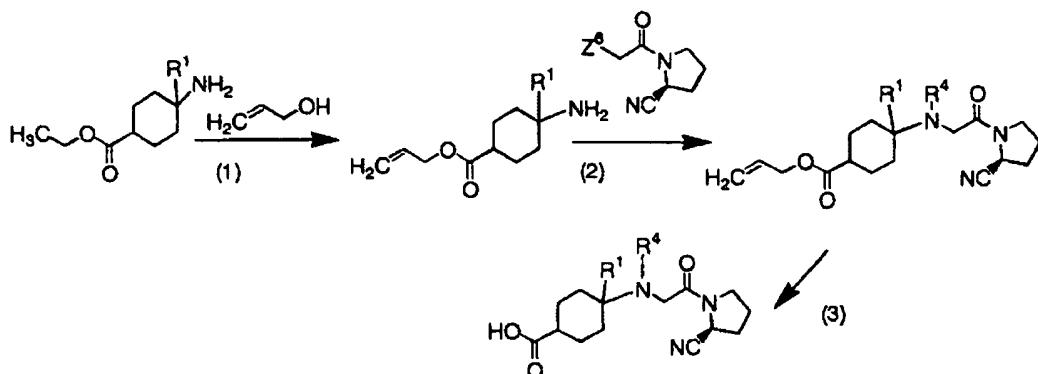
また、原料化合物 [IV] は、例えば、下図のように、後記製造例（製造例 3-1 (1) ~ (3) 項）の記載の方法と同様にするかまたはこれに準じ、製造することができます。（図中、 $\text{X}^6$  は、反応性残基を表し、 $\text{R}^4$  はアミノ基保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）

40

$\text{X}^6$  の反応性残基としては、前記 $\text{X}^1$  と同様な慣用の反応性残基を好適に用いることができる。

## 【0126】

## 【化24】



[化合物IV]

## 【0127】

上記のようにして製造される本発明の有効成分である化合物[I]もしくはその原料化合物は、遊離のままあるいはその塩として単離され、精製される。塩は、通常用いられる造塩処理に付すことにより製造できる。単離精製は、抽出、濃縮、結晶化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィーなど通常の化学的操業を適用して実施できる。

## 【0128】

なお、本発明の有効成分である化合物には、ラセミ体、光学活性体、ジアステレオマーなどの光学異性体が単独あるいは混合物として存在し得る。立体化学的に純粋な異性体は、立体化学的に純粋な原料化合物を用いるか、あるいは一般的なラセミ分割法にて光学異性体を分離することにより導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は、常法、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィーなどにより分離できる。

## 【0129】

## 【実験例】

## DPPIV阻害活性の測定

本発明の有効成分（後記製造例記載化合物）を検体として、ヒト血清DPPIVに対する阻害活性を、文献〔Diabetes第47巻第1253-1258頁（1998年）、WO98/19998等〕記載の方法に準じて以下のようにして測定した。

20

30

## 【0130】

検体を、ジメチルスルホキシドに溶解後、順次緩衝液（40 mM HEPES、pH 7.6）にて希釈し、終濃度3 PM～10 μMの検体溶液（ジメチルスルホキシドの終濃度：0.1%）を調製した。ヒト血清25 μlに、前記緩衝液150 μl及び検体溶液25 μlを添加し、37°Cで10分間保温した。その後、基質としてグリシル-L-フロリンP-ニトロアニリドトシレート〔（株）ペプチド研究所製Gly-Pro-PNA-TOS〕溶液50 μlを添加し（基質の終濃度：0.234 mM）、反応を開始した。37°Cで20分間保温して反応を行い、その間、405 nmの吸光度変化をモニターすることにより、DPPIV活性を測定した。各検体のDPPIV阻害活性として50%阻害濃度を求め、表9に示した。

40

## 【0131】

上記実験により、本発明の有効成分が優れたDPPIV阻害作用を有することが明らかとなつた。

## 【0132】

## 【製造例】

## 製造例 1a-1

(S)-1-プロモアセチル-2-シアノヒロリシン（後記参考例1）100 mgとN-(5-ニトロ-2-ヒリジル)-tRNA<sub>S-1</sub>、4-シクロヘキサンジアミン（後記参考例3-1）327 mgのアセトニトリル-メタノール溶液を、室温で15時間攪拌する。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥

50

後、溶媒を減圧留去する。残りをジオールカラムクロマトグラフィー〔溶媒：0-10% メタノール-クロロホルム〕で精製し油状物を得る。それを酢酸エチル0.5ml-クロロホルム0.5mlに溶解し、2N塩酸-エーテル1.0ml、次いでエーテル2mlを加え、析出した沈殿を取り、エーテル洗浄して、(S)-2-シアノ-1-[trans-4-(5-ニトロ-2-ヒリジルアミノ)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン・2塩酸塩(表1a 製造例1a-1)を得る。

## 【0133】

製造例 1a-2~1d-152

(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジンと対応原料化合物を用い、前記製造例1a-1と同様に処理して、後記表1a~1d(製造例1a-2~1a-89、1b-1~1b-71、1c-1~1c-52、1d-1~152)の化合物を得る。(なお、対応原料化合物は、後記参考例と同様の方法、既知方法、もしくはそれらを組合せた方法により得る。)

10

但し、製造例1d-77の化合物は、trans-4-(1-ビペラジニルカルボニル)シクロヘキシルアミンを原料として用いることにより得られる。

## 【0134】

また、製造例1c-89の化合物(すなわち、(S)-2-シアノ-1-[trans-4-(N-カルボキシメチル-N-メチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン・塩酸塩は、製造例1c-38の化合物(すなわち、(S)-2-シアノ-1-[trans-4-(N-tert-アブトキシカルボニルメチル-N-メチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルアミノ)アセチルピロリジン)をトリフルオロ酢酸で処理した後、塩酸で処理することにより得られる。

20

## 【0135】

また、製造例1d-14の化合物(すなわち、(S)-2-シアノ-1-[trans-4-(1-ビペラジニルカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン・2塩酸塩)は、製造例1d-70の化合物のフリー体((S)-2-シアノ-1-[trans-4-(4-ペンジルオキシカルボニル-1-ビペラジニルカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルピロリジン)をトリメチルシリルヨードで処理して得られる。

## 【0136】

製造例 2-1~2-2

30

(1) 4-tert-アブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサン(参考例6-1(3)項の化合物)600mg、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム783mg、3-シアノアニリン343mg、酢酸159mg、およびジクロロエタン6mlの混合物を室温で16時間反応する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残りをシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(4:1)↑(1:1)〕で精製することにより、N-tert-アブトキシカルボニル-1-メチル-c-4-(3-シアノフェニルアミノ)-ト-1-シクロヘキシルアミン304mg及びN-tert-アブトキシカルボニル-1-メチル-ト-4-(3-シアノフェニルアミノ)-ト-1-シクロヘキシルアミン292mgを得る。

40

## 【0137】

(2) 前記(1)で得られるN-tert-アブトキシカルボニル-1-メチル-c-4-(3-シアノフェニルアミノ)-ト-1-シクロヘキシルアミン243mgを4N塩酸/ジオキサン2mlおよびエタノール2mlの混合液中、室温で15時間反応する。反応液を濃縮後、残りに(S)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジン320mg、トリエチルアミン0.6ml、アセトニトリル3.5ml、メタノール1mlを加え、室温で15時間反応する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残りをシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-メタノール(50:1)〕で精製することにより得られる化合物154mgを塩酸処理して、(S)-2-シアノ-1-[1-メチル

50

- c - 4 - (3-シアノーフェニルアミノ)-ト-1-シクロヘキシリアミノ] アセチルヒドロリジン・2 塩酸塩(表 2 製造例 2-1)を得る。

[0138]

(8) 前記(1)で得られるN-tert-ブチカルボニル-1-メチル-7-4-(3-シアノ-フェニルアミノ)-ト-1-シクロヘキシリアミンを用い、(2)と同様に処理することにより、(8)-2-シアノ-1-[1-メチル-7-4-(3-シアノ-フェニルアミノ)-ト-1-シクロヘキシリアミノ]アセチルピロリジン・2塩酸塩(表2 製造例2-2)を得る。

[0139]

製造例 2-3~2-8

10

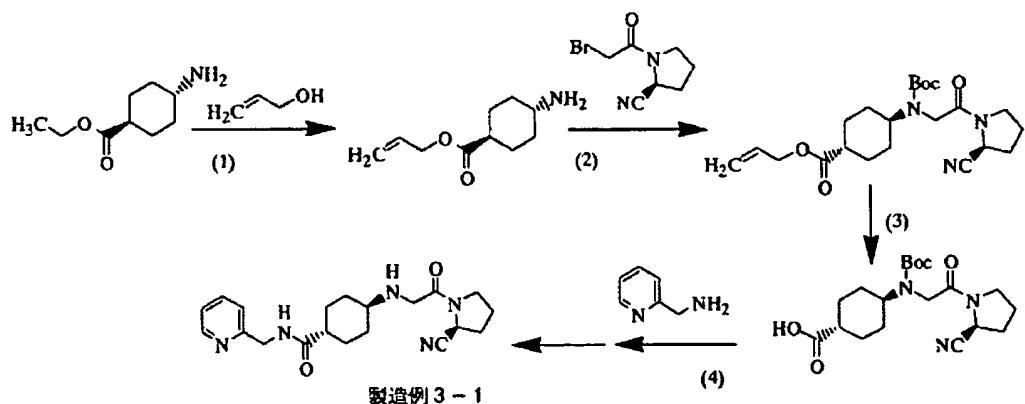
対応原料化合物を用い、製造例2-1～2-2と同様に処理して、表2 製造例2-3～2-8の化合物を得る。

[0 1 4 0]

製造例 3-1

[0141]

【化 2 5】



20

[0142]

(1) *trans*-4-エトキシカルボニルシクロヘキシルアミン・塩酸塩 5.0 g を水に溶解し、炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後にクロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをポートルエンスルホン酸-水和物 5.1 g 及びアリルアルコール 50 ml の混合物を 48 時間加熱還流する。反応液を濃縮後、クロロホルムにて希釈する。クロロホルム溶液を炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮する。残りをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-メタノール-アンモニア水 (500:10:1)〕で精製して、*trans*-4-(2-プロペニルオキシカルボニル)シクロヘキシルアミン 3.29 g を得る。

[ 0 1 4 3 ]

(2) 前記(1)で得られる化合物507m<sup>g</sup>、(8)-1-ブロモアセチル-2-シアノピロリジン400m<sup>g</sup>、N,N-ジイソプロピルエチルアミン714m<sup>g</sup>、及びアセトニトリル4m<sup>l</sup>の混合物を50℃で12時間攪拌する。室温まで冷却後、反応液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン476m<sup>g</sup>、次いで、ジ-tert-ブチルジカルボナート803m<sup>g</sup>のアセトニトリル溶液4m<sup>l</sup>を加え、室温で3時間攪拌する。反応液を濃縮後、酢酸エチルにて希釈する。酢酸エチル溶液を10% - クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮する。残りをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-メタノール-(100:1)〕で精製することにより、(8)-2-シアノ-1-[N-tert-ブトキシカルボニル-*trans*-4-(2-ブロベニルオキシカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルビ

40

50

ロリジン 658m<sup>9</sup>を得る。

【0144】

(3) 前記(2)で得られる化合物600m<sup>9</sup>、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム165m<sup>9</sup>、ギ酸アンモニウム271m<sup>9</sup>、及びジオキサン6m<sup>l</sup>の混合物を50℃で1時間攪拌する。冷却後、反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-メタノール(50:1)〕で精製することにより、(8)-2-シアノ-1-(N-tert-ブロトキシカルボニル-*trans*-4-カルボキシシクロヘキシルアミノ)アセチルビロリジン894m<sup>9</sup>を得る。

10

【0145】

(4) 前記(3)で得られる化合物150m<sup>9</sup>、2-アミノメチルビロリジン64m<sup>9</sup>、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボシイミド114m<sup>9</sup>、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール80m<sup>9</sup>、のN,N-ジメチルホルムアミド2m<sup>l</sup>溶液を室温で24時間攪拌する。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えクロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをアセトニトリル8m<sup>l</sup>に溶解し、氷冷下トリメチルシリルヨージド118m<sup>9</sup>のアセトニトリル溶液1m<sup>l</sup>を滴下し、室温にて30分攪拌する。反応混合物にメタノール及び水を加えてしばらくしあし、飽和炭酸水素ナトリウム水で中和後、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをジオールクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム〕で精製することにより、油状物質を得る。これを酢酸エチル1m<sup>l</sup>に溶解し、1N塩酸-エーテル0.5m<sup>l</sup>、次いでエーテル2m<sup>l</sup>を加え、析出した沈殿をエーテル洗浄して、(8)-2-シアノ-1-[*trans*-4-(2-ヒリジルメチルアミノカルボニル)シクロヘキシルアミノ]アセチルビロリジン・2塩酸塩(表3 製造例3-1)106m<sup>9</sup>を得る。

20

【0146】

製造例 3-2~3-12

(8)-2-シアノ-1-(N-tert-ブロトキシカルボニル-*trans*-4-カルボキシシクロヘキシルアミノ)アセチルビロリジン(前記製造例3-1の(3)項の化合物)および対応原料化合物を用い、製造例3-1の(4)項と同様に処理して、表3 製造例3-2~3-12の化合物を得る。

30

【0147】

製造例 4-1~4-32

(R)-3-クロロアセチル-4-シアノチアソリジン(後記参考例2の化合物)100m<sup>9</sup>とN-(5-ニトロ-2-ヒリジル)-*trans*-1,4-シクロヘキサンジアミン872m<sup>9</sup>のアセトニトリル2m<sup>l</sup>-メタノール1m<sup>l</sup>溶液を、室温で、15時間攪拌する。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをジオールカラムクロマトグラフィー〔溶媒：0-5%メタノール-クロロホルム〕で精製することにより油状物を得る。これを酢酸エチル0.5m<sup>l</sup>-クロロホルム0.5m<sup>l</sup>に溶解し、2N塩酸-エーテル1.0m<sup>l</sup>、次いでエーテル2m<sup>l</sup>を加え、析出した沈殿を取り、エーテル洗浄することにより、(R)-4-シアノ-3-[*trans*-4-(5-ニトロ-2-ヒリジルアミノ)シクロヘキシルアミノ]アセチルチアソリジン・2塩酸塩(表4 製造例4-1)173m<sup>9</sup>を得る。

40

【0148】

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして表4 製造例4-2~4-32の化合物を得る。

【0149】

参考例 1

文献(WO98/19998)記載の方法に従い、レフロリンアミド(市販品)および

50

プロモアセチルプロマイドを反応させたのち脱水反応させることにより、(8)-1-アプロモアセチル-2-シアノピロリジンを得る。

【0150】

参考例 2

文献 (Ashworth, B. J. 007, Med. Chem. Lett., 第6卷、第2745-2748頁、1996年) 記載の方法に従い、L-チオプロリンアミド塩酸塩を合成する。得られるL-チオプロリンアミド塩酸塩5.00gとトリエチルアミン8.67mLのジクロロメタン150mL溶液に氷冷下クロロアセチルクロリド2.36mLを加え、同温で1時間攪拌する。反応液にピリジン4.8mL及びトリフルオロ酢酸無水物8.4mLのジクロロメタン溶液を加え、更に室温で1時間攪拌する。反応液を10%HCl水溶液及び水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、過、減圧濃縮した後、残りをエーテルより結晶化することにより、(R)-3-クロロアセチル-4-シアノチアソリジン4.82gを黄褐色結晶として得る。  
10

【0151】

参考例 3-1~3-40

5-ニトロ-2-クロロピリジン(2.50g)及びtrans-1,4-シクロヘキサンジアミン(5.40g)のエタノール(15mL)-テトラヒドロフラン(10mL)溶液を室温で5日間攪拌する。沈殿を去し、液を減圧濃縮する。残りをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:4:1))で精製し、酢酸エチルより結晶化して、N-(5-ニトロ-2-ピリジル)-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン(表5 参考例3-1)を得る。  
20

【0152】

また、対応原料化合物を用い、前記と同様に処理して、表5 参考例3-2~3-40の化合物を得る。

【0153】

参考例 3-41~3-44

4-ニトロフルオロベンゼン(1.69g)及びtrans-1,4-シクロヘキサンジアミン(4.1g)のN,N-ジメチルアセトアミド(30mL)溶液を144°Cで3日間攪拌する。冷却後、反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒:クロロホルム-メタノール-アンモニア(90:10:1)]で精製し、溶媒を留去して、trans-N-(4-ニトロフェニル)-1,4-シクロヘキサンジアミン(表5 参考例3-41)(2.81g)を得る。  
30

【0154】

また、対応原料化合物を用い、同様にして、表5 参考例3-42~3-44の化合物を得る。

【0155】

参考例 3-45~3-47

N-tert-ブトキカルボニル-tert-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン1.28g、2-クロロ-3-ニトロピリジン1-Oキシド1.0g及びジメチルアミノピリジン700mLのエタノール25mL溶液をフルゴン雰囲気下、2時間加熱還流する。冷却後、反応液を減圧濃縮し、残りをクロロホルムに溶解して水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる残りをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒:クロロホルム-メタノール(30:1)]で精製し、赤色粉末を得る。得られる化合物をトリフルオロ酢酸5mLに溶解し室温で3時間攪拌する。溶媒を減圧留去した後、残りをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒:アンモニア水飽和クロロホルム-メタノール(10:1)]で精製し、N-(3-ニトロピリジン-1-Oキシド-2-イル)-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン(表5 参考例3-45)110mLを得る。  
40

【0156】

10

20

30

40

50

また、対応原料化合物を用い、同様に処理することにより、表5 参考例 3-46～3-47の化合物を得る。

【0157】

参考例 3-48～3-49

N-tert-アトキシカルボニル-*trans*-4-[(6-クロロ-3-ヒリグジニル)アミノ]シクロヘキシルアミン(参考例3-46)168mℓとトリエチルアミン0.5mℓをエタノール5mℓとテトラヒドロフラン4mℓの混合溶媒に溶解する。10%パラジウム炭素50mℓを加え、常圧の水素雰囲気下、室温で1日間 する。触媒をろ去後、溶媒を留去し、残 をトリフルオロ酢酸2mℓ中で3時間 する。溶媒を留去し、残 に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、*trans*-4-(ヒリグジン-3-イルアミノ)シクロヘキシルアミン(表5 参考例3-48)61mℓを得る。

10

【0158】

また、対応原料化合物(参考例3-47)を同様に処理することにより、表5 参考例3-49の化合物を得る。

【0159】

参考例 3-50～3-58

参考例9-50、または参考例9-55と同様にして、表5 参考例3-50～3-58の化合物を得る。

20

【0160】

参考例 3-59

4-クロロ-2-フェニル-5-ヒリミジンカルボン酸エチルエステルとN-tert-アトキシカルボニル-*trans*-1,4-シクロヘキサンジアミンを、参考例3-49と同様にして、ジメチルアミノヒリジン存在下、エタノール中にて反応させることにより、N-tert-アトキシカルボニル-*trans*-4-(5-エトキシカルボニル-2-フェニル-4-ヒリミジニルアミノ)シクロヘキシルアミンを得る。

この化合物を、参考例9-56の(1)及び(2)項と同様に処理することにより、*trans*-4-(5-モルホリノカルボニル-2-フェニル-4-ヒリミジニルアミノ)シクロヘキシルアミン(表5 参考例3-59)を得る。

30

【0161】

参考例 4

(1) *trans*-4-アミノシクロヘキサノール10gのテトラヒドロフラン150mℓ懸濁液にトリエチルアミン15mℓを加え、更に2-クロロ-5-ニトロヒリジンのテトラヒドロフラン50mℓ溶液を氷冷下加えた後、室温で18時間攪 する。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残 をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー〔溶媒：酢酸エチル-ヘキサン(2:1)〕で精製することにより、*trans*-4-(5-ニトロ-2-ヒリジルアミノ)シクロヘキサノール8.52gを得る。

40

【0162】

(2) 前記(1)で得られる化合物1.0gのジクロロメタン10mℓ溶液にトリエチルアミン1.8mℓを加え、更にメタンスルホニルクロライド0.65mℓを氷冷下加えた後、1時間攪 する。反応混合物に飽和重曹水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残 のジメチルホルムアミド10mℓ溶液にアジ化ナトリウム1.37gを加え、50℃で3日間攪 する。冷却後、反応混合物に飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残 をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー〔溶媒：酢酸エチル-ヘキサン(1:5)〕で精製することにより、cis-4-アシド-N-(5-ニトロ-2-ヒリジル)シクロヘキシルアミン758mℓを得る。

【0163】

50

(3) 前記(2)で得られる化合物640m<sup>9</sup>とトリフェニルホスフィン704m<sup>9</sup>のテトラヒドロフラン10mL-水1mL溶液を室温で2日間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル-メタノール(10:1)]で精製することにより、N-(5-ニトロ-2-ピリジル)-cis-1,4-シクロヘキサンジアミン(表5の参考例4の化合物)531m<sup>9</sup>を得る。

## 【0164】

参考例 5-1~5-6

(1) trans-4-tert-アトキシカルボニルアミノシクロヘキシルメタンスルホナート60.0g、アジ化ナトリウム20.1gをジメチルホルムアミド600mLに懸濁し、90℃で6時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、cis-4-アジド-N-(tert-アトキシカルボニル)シクロヘキシルアミン47.9gを得る。

10

## 【0165】

(2) 前記(1)で得られる化合物500m<sup>9</sup>、バラジウム-炭素(湿式)100m<sup>9</sup>をテトラヒドロフラン8mLに懸濁し、水素雰囲気下、室温で1.5時間激しく攪拌する。途中、系内の水素を2回置換する。不溶物を過により除去し、液を減圧濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム-メタノール(20:1)のちクロロホルム-メタノール-アンモニア水(100:10:1))で精製することにより、N-tert-アトキシカルボニル-cis-1,4-シクロヘキサンジアミン395m<sup>9</sup>を得る。

20

## 【0166】

(3) 前記(2)で得られる化合物2.0g、2-クロロ-3-ニトロピリジン1.68g、ジイソアロヒルエチルアミン1.95mLの2-プロパンオール10mL懸濁液を、80℃で1日攪拌する。反応混合物を減圧濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルムのちクロロホルム-酢酸エチル(7:1))で精製した。得られる化合物のエタノール懸濁液に塩酸ジオキサンを加えて室温で18時間放置し、析出物をろ取して、N-(3-ニトロ-2-ピリジル)-cis-1,4-シクロヘキサンジアミン・2塩酸塩(表5 参考例5-1)2.15gを得る。

30

## 【0167】

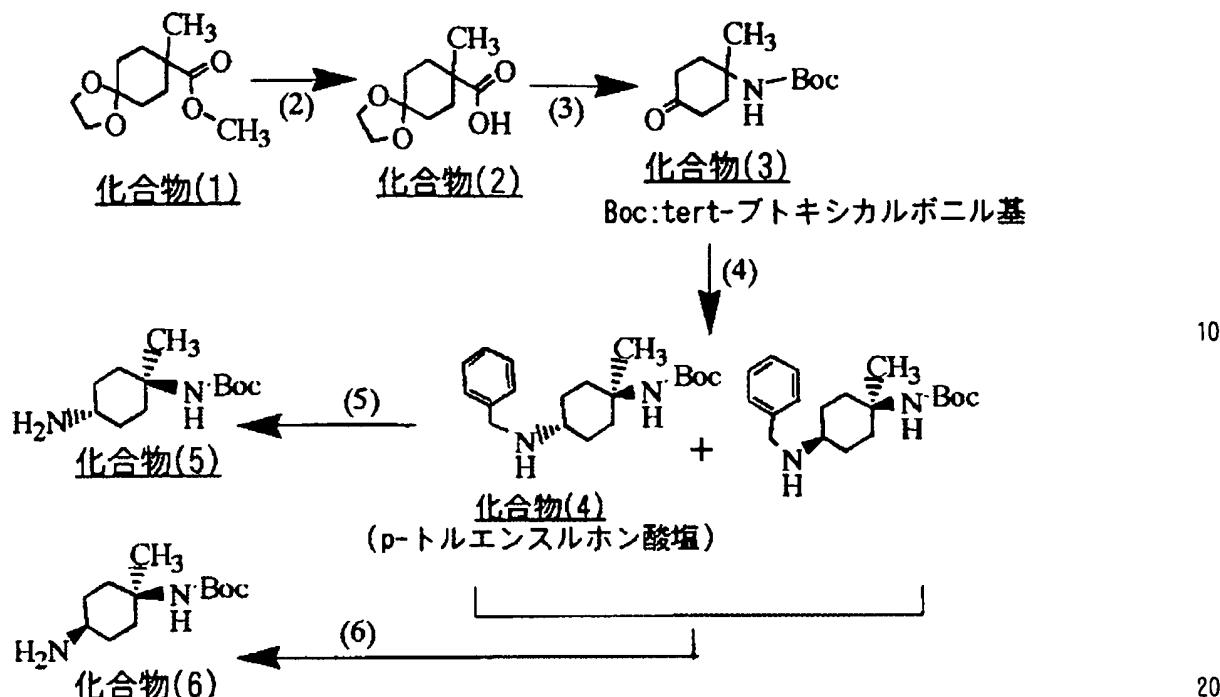
また、対応原料化合物を用い、同様にして、表5 参考例5-2~5-6の化合物を得る。

## 【0168】

参考例 6-1

## 【0169】

## 【化26】



## 【0170】

(1) 文献 (JP 83-118577) 記載の方法に従って、1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸メチルを LDA (リチウムジイソプロピルアミド) 存在下、メチルヨージドと反応させ、8-メチル-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸メチル (上記図の化合物 (1)) を得る。

[原料化合物は、Rosemann undらの文献 (Chem. Ber., 1975年, 第108巻, 1871-1895頁) およびBlackらの文献 (Synthesis, 1981年, 第829頁) 記載の方法に従って合成したもの用いる。]

(2) 前記 (1) で得られる化合物 3. 80g、水酸化ナトリウム 3. 55g、メタノール 16mL、および水 25mL の混合物を 2 時間加熱還流する。反応液を氷冷し、2 規定塩酸と 10% クエン酸水溶液で pH 5 とし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、8-メチル-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 (上記図の化合物 (2)) 3. 46g を得る。

## 【0171】

(3) 前記 (2) で得られる化合物 1.6. 19g、ジフェニルホスホリルアジド 24. 5 1g、トリエチルアミン 9. 00g、およびトルエン 160mL の混合物を 2. 5 時間加熱還流する。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。得られた化合物のジメチルアセトアミド 100mL 溶液に t-ブチルカルボキシカルボン酸ナトリウム 9. 55g を氷冷下徐々に加え、室温で 1 時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ析出する結晶を取り、水洗、乾燥する。得られた化合物のテトラヒドロフラン 100mL 溶液に P-トルエンスルホン酸水和物 30. 87g の水溶液 100mL を加え、室温で 16 時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、4-t-ブチル-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカン-8-カルボン酸 (上記図の化合物 (3)) 10. 41g を得る。

## 【0172】

(4) 前記 (3) で得られる化合物 10. 41g、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 11. 01g、ベンジルアミン 5. 10mL、および塩化メチレン 150mL の混合物

10

20

30

40

50

を室温で16時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。得られた化合物のメタノール15mL溶液にP-トルエンスルホン酸水和物3.82g、次いでエーテル160mLを加える。析出物を取、エーテル洗浄、乾燥し、N-ペンジル-7-4-tert-ブロキシカルボニルアミノ-4-メチル-7-シクロヘキシルアミン・P-トルエンスルホン酸塩(上記図の化合物(4))7.49gを得る。

## 【0173】

(5) 前記(4)で得られる化合物16.68g、10%バラジウム炭素5.0g、およびメタノール400mLの混合物を水素雰囲気下(1気圧)にて24時間攪拌する。10%バラジウム炭素を去し、液を濃縮する。得られた残液を10%水酸化ナトリウム水溶液50mLとエーテル300mLの混合物に溶解し、エーテル層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、7-4-tert-ブロキシカルボニルアミノ-4-メチル-7-シクロヘキシルアミン(上記図の化合物(5))6.87gを得る。

10

## 【0174】

(6) 前記(4)の工程の液を、水酸化ナトリウム水溶液で処理し、クロロホルム抽出する。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残液をNH<sub>2</sub>-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(30:118:1))に供することにより、N-ペンジル-c-4-tert-ブロキシカルボニルアミノ-4-メチル-7-シクロヘキシルアミンを得る。ついでこれを上記(5)項と同様に処理して、c-4-tert-ブロキシカルボニルアミノ-4-メチル-7-シクロヘキシルアミン(上記図の化合物(6))を得る。

20

## 【0175】

## 参考例 6-2

参考例6-1の(1)項の工程においてメチルヨードに代えてペンジルオキシメチルクロリドを用いるほかは、参考例6-1の(1)~(5)または(6)と同様にして、7-4-tert-ブロキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシメチル-7-シクロヘキシルアミンまたはc-4-tert-ブロキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシメチル-7-シクロヘキシルアミンを得る。

30

## 【0176】

また、参考例6-1の(1)の工程においてメチルヨードに代えてメトキシメチルクロリドを用いるほかは、参考例6-1の(1)~(5)項または(6)項と同様にして、7-4-tert-ブロキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチル-7-シクロヘキシルアミン又はc-4-tert-ブロキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチル-7-シクロヘキシルアミンを得る。

## 【0177】

## 参考例 7-1~7-18

7-4-tert-ブロキシカルボニルアミノ-4-メチル-7-シクロヘキシルアミン(前記参考例6-1の(5)項で得られる化合物)1.70g、2-クロロビリミジン2.04g、ジイソアロビルエチルアミン3.24mL、および2-アロバノール13mLの混合物を12時間加熱還流する。冷却後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶媒:酢酸エチル-ヘキサン(30:70 50:50)]で精製する。得られた化合物をジオキサン4mLに溶解し、4N塩酸ジオキサン10mLを加えて8時間攪拌する。反応液をエーテルで希釈し、析出結晶を取、エーテル洗浄する。得られた結晶を水に溶解し、炭酸カリウムで飽和させた後クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、1-メチル-7-4-(2-ビリミジニルアミノ)-7-シクロヘキシルアミン(表5の参考例7-1)587mgを得る。

40

50

## 【0178】

また、対応原料化合物を用い、同様にして表5の参考例7-2~7-5の化合物を得る。

## 【0179】

また、c-4-tert-アトキシカルボニルアミノ-4-メチル-ト-1-シクロヘキシルアミン(前記参考例6-1の(6)項で得られる化合物)および対応原料化合物を用い、同様にして、表5の参考例7-6~7-9の化合物を得る。

## 【0180】

また、テ-又はc-4-tert-アトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシルメチル-ト-1-シクロヘキシルアミン(参考例6-2)と、対応原料化合物とを用い、同様にして、表5の7-10~7-18の化合物を得る。

10

## 【0181】

## 参考例 7-19~7-23

4-tert-アトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサン(参考例6-1の化合物(3))と、対応原料化合物(アミン化合物)を、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下に、室温で16時間して反応させた後、酸処理を行って保護基(テ-アトキシカルボニル基)を除去することにより、表5 参考例7-19~7-23の化合物を得る。

## 【0182】

## 参考例 8-1~8-4

(1) 4-(tert-アトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン 16.93%とN-メチルベンジルアミン 10.55mLの塩化メチレン 160mL溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 19.08gを氷冷化で加え、室温で14時間攪拌する。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる残渣をヘキサンに懸濁し、取する。この母液を濃縮し、残渣をNH<sub>2</sub>-シリカゲルクロマトグラフィー[溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(97:8-88:17)]で精製し、さらに残渣をヘキサンに懸濁して取することで、先に取したものと合わせて、N'-ベンジル-N-tert-アトキシカルボニル-N'-メチル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 13.55%を得る。

20

## 【0183】

この化合物 13.53%と水酸化パラジウム-炭素 2.00%のメタノール中の懸濁液を常圧、室温で5時間かけて接触水素添加する。触媒を去し、液を減圧濃縮することにより、N-tert-アトキシカルボニル-N'-メチル-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン 9.93%を得る。

30

## 【0184】

(2) 前記(1)項で得られる化合物および対応原料化合物(塩化物)を用い、参考例7-1と同様、2-プロパンノール中、ジイソプロピルエチルアミンの存在下12時間加熱還流して反応させ、得られる化合物を塩酸で酸処理し炭酸カリウムで中和することにより、表5の参考例8-1~8-4の化合物を得る。

40

## 【0185】

## 参考例 9-1~9-45

trans-4-(tert-アトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン 10.0%と2-クロロ-5-ニトロピリジン 7.85%のテトラヒドロフラン 150mL溶液に60%水素化ナトリウム 2.04gを徐々に加え、さらにジメチルスルホキシド 30mLを加えた後、室温で1日する。反応混合物を水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶媒：クロロホルムのみからクロロホルム-酢酸エチル(20:1)]に供し、更に得られた粉末結晶を酢酸エチル-ヘキサン混合溶液に懸濁し、取することで、trans-1-tert-アトキシカルボニルアミノ-4-(5-ニトロ-2-ピリジルオキシ)シクロヘキサン 12.20%を得る。この化合

50

物 800m<sup>g</sup> のエタノール 10mL 懸濁液に 2N 塩酸-ジオキサン 2mL 溶液を加え、室温で 18 時間攪拌する。析出物を取り、trans-4-(5-ニトロ-2-ヒリジルオキシ)シクロヘキシリルアミン・塩酸塩(表 6 参考例 9-1) 568m<sup>g</sup>を得る。

## 【0186】

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして、表 6 参考例 9-2~9-45 の化合物を得る。

## 【0187】

参考例 9-46~9-47

trans-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩 1.00g のテトラヒドロフラン 10mL 懸濁液に 60% 水素化ナトリウムを加え、1 時間加熱還流する。室温まで冷却した後、ゆっくりと 2-クロロヒリミジンを加え、室温で 6 時間攪拌する。反応混合物を氷冷水に注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りを NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン(1:4) からクロロホルムのみ)で精製することにより、trans-4-(2-ヒリミジニルオキシ)シクロヘキシリルアミン(表 6 参考例 9-46) 788m<sup>g</sup>を得る。

## 【0188】

また、対応原料化合物を用い、前記と同様にして表 6 参考例 9-47 の化合物を得る。

## 【0189】

参考例 9-48

参考例 9-1 と同様にして、trans-1-テトラヒドロトキシカルボニルアミノ-4-(3-ニトロ-2-ヒリジルオキシ)シクロヘキサンを得る。ついで、この化合物 3.35g のエタノール 30mL 懸濁液を 50℃ で攪拌し、パラジウム-炭素(乾式) 155m<sup>g</sup>、更にヒドラジン 1 水和物 1.6mL を加える。反応混合物を 10 分間攪拌した後、残りのパラジウム-炭素 185m<sup>g</sup> を追加し、40 分間加熱還流する。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物を過により除き、液を減圧濃縮する。得られた残りをエタノール-水(1:1) により結晶化し、結晶を取することで、trans-1-テトラヒドロトキシカルボニルアミノ-4-(3-アミノ-2-ヒリジルオキシ)シクロヘキサン 2.58g を得る。ついで、この化合物のエタノール溶液に塩酸-ジオキサンを添加して酸処理し、trans-4-(3-アミノ-2-ヒリジルオキシ)シクロヘキシリルアミン・塩酸塩(表 6 参考例 9-48)を得る。

## 【0190】

参考例 9-49

trans-4-(テトラヒドロトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサノールおよび対応原料化合物を用い、参考例 9-1 と同様に処理することにより、trans-4-(5-エトキシカルボニル-2-メチルチオヒリミジン-4-イルオキシ)シクロヘキシリルアミン・塩酸塩を得る。塩酸塩化合物を水溶液とし、炭酸カリウムで処理し、クロロホルムで抽出することにより、そのフリーアミン(表 6 参考例 9-49)を得る。

## 【0191】

参考例 9-50~9-54

N-テトラヒドロトキシカルボニル-7trans-4-(5-エトキシカルボニル-2-メチルチオヒリミジン-4-イルオキシ)シクロヘキシリルアミン(参考例 9-49 における脱保護(塩酸-ジオキサン処理)前の化合物) 2.75g をクロロホルム 50mL に溶解し、75% - メタクロロ過安息香酸 1.73g を加え、室温で 30 分間攪拌する。次いでジメチルアミン塩酸塩 1.14g、トリエチルアミン 2.79mL を加え、更に 5 時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その後、クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去する。残りをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー[溶媒: ヘキサン-クロロホルム(50:50~100:0)]で精製することにより、N-テトラヒドロトキシカルボニル-trans-4-[5-エトキシカルボニル-2-(ジメチルアミノ)ヒリミジン-4-イルオキシ]シクロヘキシリルアミン 50

2. 74%を得る。

この化合物を、塩酸-ジオキサンで処理して脱保護した後、炭酸カリウムで中和し、七ト<sup>10</sup>  
ans-4-[5-エトキシカルボニル-2-(ジメチルアミノ)ヒリミジン-4-イル  
オキシ]シクロヘキシリアルアミン(表6 参考例9-50)を得る。

【0192】

また、前記と同様にして、表6 参考例9-51~9-54 の化合物を得る。

【0193】

参考例 9-55~9-57

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-7トans-4-[5-エトキシカルボニル-2-(ジメチルアミノ)ヒリミジン-4-イルオキシ]シクロヘキシリアルアミン(参考例9-50における脱保護処理前の化合物)2.675gをエタノール15mLに溶解し、3N-水酸化ナトリウム水溶液3.27mLを室温で加え、終夜 する。反応液を水で希釈後、クエン酸を液性が中性となるまで加える。析出した結晶を 取し、水で洗い減圧下乾燥して、N-tert-ブトキシカルボニル-7トans-4-[5-カルボキシ-2-(ジメチルアミノ)ヒリミジン-4-イルオキシ]シクロヘキシリアルアミン2.015gを得る。

10

【0194】

(2) 前記(1)で得られる化合物を原料として用い、参考例11-1と同様にして原料アミン化合物と反応させる。得られる化合物(塩酸塩)を水溶液とし、炭酸カリウムで処理し、クロロホルムで抽出することにより、フリービーを得る。

20

かくして、表6 参考例9-55~9-57の化合物を得る。

【0195】

参考例 9-58~9-64

(1) 塩化オキサリル0.526mLの塩化メチレン10mL溶液にDMSO 0.494mLをアルゴンガス雰囲気下に-78℃でゆっくりと滴下する。滴下終了から15分後に7トans-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサン-1-ノールの塩化メチレン懸濁液30mLを滴下し、更に30分後にトリエチルアミン2.52mLを加え、-78℃で30分、0℃で15分攪 する。反応液に重曹水を加えクロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し得られた残 をヘキサン-1-イソプロピルエーテル混合溶媒に懸濁し、 取ることで4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-ノール0.908gを得る。

30

【0196】

(2) 前記(1)で得られる化合物33.05gのトルエン350mL溶液に1.0Mジイソブチルアルミニウムヒドリドトルエン溶液313mLを-78℃にて滴下し、同温で4時間攪 する。過剰の試薬をメタノール33mLを滴下して分解した後、水100mLを加え1時間攪 し、析出する不溶物を 過して除く。 液の有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し得られた残 をクロロホルム-イソプロピルエーテル混合溶媒に加熱下懸濁し、不溶物を 過して除く。 液を濃縮後同様な操作をイソアロヒルエーテルで行う。得られる 液を濃縮し残 をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチルヘキサン(1:2-1:1)]で精製し、さらに得られた無色結晶をヘキサン-1-イソプロピルエーテル混合溶媒に加熱懸濁し、0℃で 過してcis-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサン-1-ノール6.95gを得る。

40

【0197】

(3) 前記で得られるcis-4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサン-1-ノールおよび対応原料化合物を用い、参考例9-1と同様にして、表6 参考例9-58~9-64の化合物を得る。

【0198】

参考例 10-1

(1) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルシクロヘキサン-9.13

50

9、水素化ホウ素ナトリウム 3.05 g およびイソプロピルアルコール 100 mL の混合物を室温で 1 時間攪拌する。反応液を氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出する。得られた抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、*t*-4-tert-アブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-*t*-1-シクロヘキサンノール及び *cis*-4-tert-アブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-*t*-1-シクロヘキサンノールの混合物 9.20 g を得る。

## 【0199】

(2) 前記(1)で得られる化合物 9.20 g、P-メトキシ安息香酸クロリド 8.26 g、ジメチルアミノビリジン 5.93 g および塩化メチレン 100 mL の混合物を 20 時間加熱還流する。冷却後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10% クエン酸水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。残りヘキサンから結晶化し、*cis*-4-tert-アブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-0-(4-メトキシフェニルカルボニル)-*t*-1-シクロヘキサンノール (*cis* 体化合物) 0.68 g を得る。

## 【0200】

また、残りをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶媒：酢酸エチル/ヘキサン (1/10)] で精製し、前記化合物 (*cis* 体化合物) と *t*-4-tert-アブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-0-(4-メトキシフェニルカルボニル)-*t*-1-シクロヘキサンノール (*trans* 体化合物) の混合物 (1:5) 8.50 g を得る。

## 【0201】

(3) 前記(2)で得られる *cis* 体化合物 10.68 g、水酸化ナトリウム 6.10 g、メタノール 150 mL および水 120 mL の混合物を外温 75°C で 1 時間加熱する。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、*cis*-4-tert-アブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-*t*-1-シクロヘキサンノール 6.61 g を得る。

## 【0202】

(4) 前記(2)で得られる *cis* 体と *trans* 体の混合物 (1:5) 8.50 g を用い、前記(3)と同様に処理することにより、*t*-4-tert-アブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-*t*-1-シクロヘキサンノール 1.77 g を得る。

## 【0203】

参考例 10-2~10-8  
*t*-4-tert-アブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-*t*-1-シクロヘキサンノール (参考例 10-1 (4)) および対応原料化合物を用い、参考例 9-1 と同様にして、表 6 参考例 10-2~10-8 の化合物を得る。また、*cis*-4-tert-アブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-*t*-1-シクロヘキサンノール (参考例 10-1 (3)) を用い、同様にして、表 6 参考例 10-4~10-8 の化合物を得る。

## 【0204】

参考例 11-1~11-38 及び 12-1~12-96  
*trans*-4-(tert-アブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 5.00 g と N-メチル-ベンジルアミン 250 mg、1-(3-ジメチルアミノ)プロピル-3-エチルカルボシイミド塩酸塩 434 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 3.06 mg、及び N,N-ジメチルホルムアミド 5 mL の混合物を室温で 15 時間する。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより N-ベンジル-*trans*-4-tert-アブトキシカルボニルアミノ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド 691 mg を得る。この化合物 670 mg と 4N-塩酸-ジオキサン 5 mL、及びジオキサン 5 mL の混合物を室温で 12 時間する。反応液を濃縮することにより *trans*-4-アミノ-N-ベンジル-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド・塩酸塩 (表 7 参照例 11-1) 585 mg を得る。

10

20

30

40

50

## 【0205】

また、対応する原料アミン化合物（鎖状アミン化合物、またはピペリジン化合物、ピペラジン化合物などの環状第二アミン化合物など）を用い、前記と同様にして、表7および表8 参考例11-2～11-38 および 12-1～12-96の化合物を得る。（ただし、フリーリー化合物は、塩酸塩化合物の水溶液を炭酸カリウムで飽和し、クロロホルムで抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去することにより得ることができる。）

【原料アミン化合物（ピペリジン化合物、ピペラジン化合物など）は、後記参考例15-1～15-11、もしくは公知方法、もしくはこれらを組み合わせた方法により合成したものを使いる。】

10

参考例 12-97

(1) *trans*-4-(*tert*-ブロキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸4.5g、チオモルホリン2.29g、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド3.90g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.74g、及びN,N-ジメチルホルムアミド30mLの混合物を室温で4時間攪拌する。

反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を取りることにより、N-*tert*-ブロキシカルボニル-*trans*-4-(4-チオモルホリニルカルボニル)シクロヘキシリルアミンを得る。

20

## 【0206】

(2) 前記(1)で得られる化合物5.4gのクロロホルム50mL溶液に、氷冷下75%メタクロロ過安息香酸8.9gを加え、室温で1時間攪拌する。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を取りする。

ついで、この化合物をジオキサン25mLに懸濁し、4N塩酸ジオキサン溶液(25mL)を加えて室温にて16時間攪拌する。反応液にエーテルを加え、析出した沈殿を取り、水に溶解する。炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を取りことで、*trans*-4-(1,1-ジオキソ-4-チオモルホリニルカルボニル)シクロヘキシリルアミン(表8 参考例12-97)を得る。

30

## 【0207】

参考例 13-1～13-7

*trans*-4-(ペンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸5.07gの塩化メチレン50mL懸濁液に塩化チオニル4.0mL及びN,N-ジメチルホルムアミド0.3mLを加え、室温で1時間攪拌する。

40

反応液を減圧濃縮して得られる固体のうち500mLを、氷冷した2-アミノピリミジン207mLとトリエチルアミン0.4mLの塩化メチレン8mL溶液へ加える。室温で2時間攪拌後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出する。抽出液を減圧濃縮して得られる残りをシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶媒：クロロホルム-メタノール(50:1)〕で精製することにより、N-ペンジルオキシカルボニル-*trans*-4-[ピリミジン-2-イルアミノ]カルボニルシクロヘキシリルアミン240mLを得る。

この化合物を脱保護処理に付し、*trans*-4-[2-アミノピリミジン-2-イルアミノ]カルボニルシクロヘキシリルアミン(表8 参考例13-1)を得る。

## 【0208】

また、2-アミノピリミジンに代えて、対応原料化合物を用い、前記と同様に処理することにより、表8 参考例13-2～13-7の化合物を得る。

## 【0209】

50

脱保護は、臭化水素酢酸を用い、以下のように行う。すなわち、化合物を30%臭化水素酢酸溶液3mL中50℃で4時間攪拌する。反応液にジイソアロビルエーテル30mLを加え、析出物を取ることにより、脱保護された化合物の臭化水素酸塩を得る。この臭化水素酸塩を水溶液とし、炭酸カリウムで飽和し、クロロホルムで抽出することにより、フリー体を得る。

## 【0210】

但し、参考例18-2の化合物の脱保護は、パラジウム炭素を用いて以下のように行う。すなわち、化合物のメタノール-テトラヒドロフラン懸濁液に、10%パラジウム炭素触媒及び辛酸アンモニウムを加え加熱還流する。不溶物を別し、液を減圧濃縮する。

## 【0211】

## 参考例 18-8～18-16

アルゴン雰囲気下、*trans*-4-(ペンジルオキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸クロリド1.0g、トリアチルフェニルチニ1.92g、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム61mg、及びジオキサン10mLの混合物を110℃で12時間加熱する。冷却後、反応液を遠心濃縮装置で濃縮後、残りをテトラヒドロフランに溶解し、シリカゲル5gと共に濃縮乾固する。得られる残りをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル-ヘキサン(1:2)から(1:1)]で精製し、N-ペンジルオキシカルボニル-*trans*-4-ペンソイルシクロヘキシルアミン88.8mgを得る。

この化合物87.0mgを、アルゴン雰囲気下、トリメチルシリルヨージド1.0g、及びクロロホルム5mLと共に室温で2時間する。原料の消失をTLCで確認し、反応液にメタノール0.17mLとジエチルエーテル5mLを加え、室温で3日間する。得られる沈殿物を取後、無水ジエチルエーテルで洗浄、乾燥し、*trans*-4-ペンソイルシクロヘキシルアミン(表8 参考例18-8)88.0mgを得る。

また、前記と同様にして、表8 参考例18-9～18-16の化合物を得る。

## 【0212】

## 参考例 18-17

(1) *trans*-4-メトキシカルボニルシクロヘキサン-1-カルボン酸5gとオキサリルクロリドから*trans*-4-メトキシカルボニルシクロヘキサン-1-カルボン酸クロリドを得る。その塩化メチレン50mL溶液に、冰冷下でモルホリン7.58gを滴下し、2時間する。反応液を10%クエン酸水溶液にあけ、クロロホルムで抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル-ヘキサン(1:1)から酢酸エチル-クロロホルム(1:1)]で精製し、ヘキサンから結晶化して、*trans*-1-メトキシカルボニル-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキサン6.49gを得る。

## 【0213】

(2) アルゴン雰囲気下、用時調製したDA(リチウムジイソアロビルアミド)のヘキサン-テトラヒドロフラン(3:5)溶液40mL(0.024mol)に、-78℃で、前記(1)項で得られる化合物2.0gのテトラヒドロフラン溶液10mLを滴下し、2時間かけて-30℃まで昇温する。反応液を再度-78℃に冷却し、メチルヨージド1.46mLと反応させ、氷温まで昇温後、水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を10%クエン酸水溶液、水、饱和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル-ヘキサン(1:2)から(1:1)]で精製し、1-メトキシカルボニル-1-メチル-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキサンの異性体混合物1.47gを得る。この混合物を水酸化ナトリウム158mg、エタノール1mL、水1mLの混合物中で室温12時間する。反応液をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをジエチルエーテル-ヘキサン混合溶媒から再結晶し、1-メトキシカルボニル-1-メチル-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキサンの单一異性体59.2mgを得る。

10

20

30

40

50

## 【0214】

(3) 前記(2)項で得られる化合物(单一異性体)546m<sup>g</sup>を、水酸化ナトリウム251m<sup>g</sup>、メタノール5mL、水10mLの混合物中で110℃、2時間加熱する。冷却後、反応液を10%塩酸でPH3に調整し、クロロホルムで3回抽出し、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる化合物(カルボン酸)479m<sup>g</sup>とジフェニルホスホニルアジド550m<sup>g</sup>、ベンジルアルコール216m<sup>g</sup>のトルエン5mL溶液を12時間加熱する。冷却後、反応液に10%クエン酸水溶液を加え、トルエン層を分離後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる残<sup>10</sup>をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[溶媒：酢酸エチル-ヘキサン(1:2)から(1:1)]で精製し、N-ベンジルオキシカルボニル-1-メチル-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキシルアミン887m<sup>g</sup>を得る。この化合物をトリメチルシリルヨージドで処理して脱保護し、1-メチル-4-(モルホリノカルボニル)シクロヘキシルアミン(表8参考例18-17)を得る。

## 【0215】

参考例 18-18~18-21

*trans*-4-(tert-ブロトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸とビペラジンを前記参考例11-1と同様に処理して、N-*tert*-ブロトキシカルボニル-*trans*-4-(1-ビペラジニルカルボニル)シクロヘキシルアミンを得る。この化合物400m<sup>g</sup>、トリエチルアミン260m<sup>g</sup>、および塩化メチレン8mLの混合溶液に、氷冷下、クロロ炭酸メチルを滴下し、室温にて終夜する。反応液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られた残<sup>20</sup>をイソプロピルエーテルに懸濁し、析出した沈殿を取することにより、N-*tert*-ブロトキシカルボニル-*trans*-4-(4-メトキシカルボニル-1-ビペラジニルカルボニル)シクロヘキシルアミン410m<sup>g</sup>を得る。

## 【0216】

この化合物を常法に従い、酸性条件下で脱保護し、さらに塩基性に戻し、*trans*-4-(4-メトキシカルボニル-1-ビペラジニルカルボニル)シクロヘキシルアミン(表8参考例18-18)を得る。

## 【0217】

また、前記と同様にして、表8 参考例18-19~18-21の化合物を得る。

30

## 【0218】

参考例 18-22

N-*tert*-ブロトキシカルボニル-*trans*-4-(ビペラジノカルボニル)シクロヘキシルアミン628m<sup>g</sup>、3,4-ジエトキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオ<sup>40</sup>ン340m<sup>g</sup>およびエタノール5mLの混合物を室温で2.5日攪拌する。反応液を減圧濃縮して得られる残<sup>1</sup>をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム-メタノール(50:1))で精製後エーテルにて粉末化する。この化合物を塩酸ジオキサンで処理して脱保護し、*trans*-4-[4-(4-エトキシ-1,2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)ビペラジニルカルボニル]シクロヘキシルアミン(表8参考例18-22)を得る。

## 【0219】

参考例 18-23

(1) N-ベンジルオキシカルボニルビペラジン1101m<sup>g</sup>、3,4-ジブロトキシ-3-シクロブテン-1,2-ジオ<sup>40</sup>ン1131m<sup>g</sup>およびエタノール5mLの混合物を室温で25時間攪拌する。反応液を減圧濃縮して得られる残<sup>1</sup>をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム-酢酸エチル(19:1))で精製することにより、1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-ブロトキシ-1,2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)-ビペラジン1570m<sup>g</sup>を得る。

この化合物を10%塩酸3mLの存在下、水素雰囲気下、バラジウム炭素で処理して、脱保護し、4-(4-ブロトキシ-1,2-ジオキソ-3-シクロブテン-3-イル)-ビペ

40

50

ラジンを得る。

【0220】

(2) 前記(1)で得られる化合物と $\text{trans}$ -〔4-ベンジルオキシカルボニルアミノ〕シクロヘキサンカルボン酸クロリドを、塩化メチレン中、トリエチルアミン存在下に反応させることにより、N-ベンジルオキシカルボニル- $\text{trans}$ -4-〔4-(4-アブトキシ-1,2-ジオキソ-3-シクロプロテン-3-イル)ビペラジノカルボニル〕シクロヘキシルアミンを得る。

【0221】

(3) 前記(2)で得られる化合物とジメチルアミン塩酸塩を、トリエチルアミン存在下、エタノール中で反応させることにより、N-ベンジルオキシカルボニル- $\text{trans}$ -4-〔4-(4-ジメチルアミノ-1,2-ジオキソ-3-シクロプロテン-3-イル)ビペラジニルカルボニル〕シクロヘキシルアミンを得る。この化合物を、ヨウ化トリメチルシランで処理して脱保護し、 $\text{trans}$ -4-〔4-(4-ジメチルアミノ-1,2-ジオキソ-3-シクロプロテン-3-イル)ビペラジニルカルボニル〕シクロヘキシルアミン(表8 参考例18-28)を得る。

10

【0222】

参考例 18-24

N-ベンジルオキシカルボニル- $\text{trans}$ -4-〔(5-ヒドロキシメチル-2-イソインドリニル)カルボニル〕シクロヘキシルアミン0.31gのテトラヒドロフラン-塩化メチレン10mlの懸濁液に氷冷下、トリエチルアミン0.15ml、塩化メタンスルホニル0.07mlを加え、氷冷下1時間する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りにジメチルホルムアミド5ml、モルホリン0.25mlを加え、室温にて一晩する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール=100:1)で精製する。この化合物を水素雰囲気下、バラジウム炭素で処理して、 $\text{trans}$ -4-〔(5-モルホリノメチル-2-イソインドリニル)カルボニル〕シクロヘキシルアミン(表8 参考例18-24)を得る。

20

【0223】

参考例 18-25~18-29

30

(1) N-ベンジルオキシカルボニル- $\text{trans}$ -4-〔(5-ヒドロキシメチル-2-イソインドリニル)カルボニル〕シクロヘキシルアミン4.0gのクロロホルム120ml溶液に二酸化マンガン20gを加え室温にて4時間する。セライトにより二酸化マンガンを別し、溶媒を減圧留去する。残りをヘキサン-酢酸エチルに懸濁し、結晶を取することにより、N-ベンジルオキシカルボニル- $\text{trans}$ -4-〔(5-ホルミル-2-イソインドリニル)カルボニル〕シクロヘキシルアミンを得る。

【0224】

(2) 硝酸銀3.35gの水溶液に氷冷下、上記(1)で得られる化合物2.75g、エタノール110mlを加えた後、水酸化カリウム2.61gの水溶液を滴下する。氷冷下1時間し、セライトにて別後溶媒を減圧留去する。残りに1N塩酸水50mlを加え、クロロホルム抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをヘキサン-エーテルに懸濁し、結晶を取することにより、N-ベンジルオキシカルボニル- $\text{trans}$ -4-〔(5-カルボキシ-2-イソインドリニル)カルボニル〕シクロヘキシルアミンを得る。

40

【0225】

(3) 前記(2)で得られる化合物を用い、参考例11-1と同様にして、原料アミン化合物と縮合した後、水素雰囲気下、バラジウム炭素で処理することにより、 $\text{trans}$ -4-〔(5-ジメチルアミノカルボニル-2-イソインドリニル)カルボニル〕シクロヘキシルアミン(表8 参考例18-25)を得る。

また、同様にして、表8 参考例18-26~18-29の化合物を得る。

50

## 【0226】

参考例 13-30~13-33

(1) N-ペニシルオキシカルボニル-*trans*-4-[(5-ホルミル-2-イソイソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン(参考例13-25の(1)で得られる化合物)3.0gのアセトニトリル25mlの懸濁液に*tert*-ブチルカルバメート2.6g、トリエチルシラン3.5ml、トリフルオロ酢酸1.15mlを加え、室温にて一晩する。反応混合物に水を加え、クロロホルムにて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをヘキサン-酢酸エチルに懸濁し、結晶を取ることにより、N-ペニシルオキシカルボニル-*trans*-4-[(5-*tert*-ブチル-2-イソイソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミンを得る。

10

## 【0227】

(2) 前記(1)で得られる化合物を、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理することにより、*trans*-4-[(5-*tert*-ブチル-2-イソイソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン(表8 参考例13-30)を得る。

## 【0228】

(3) 前記(1)で得られる化合物を4N塩酸ジオキサンで処理することにより、N-ペニシルオキシカルボニル-*trans*-4-[(5-アミノメチル-2-イソイソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン・塩酸塩を得る。

## 【0229】

(4) 前記(3)で得られる化合物(塩酸塩)0.5gの塩化メチレン-ビリジン5ml溶液に、塩化シクロプロパンカルボニル0.25mlを加え室温4時間する。反応混合物に希塩酸水を加え、クロロホルムにて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール=50:1)で精製し結晶物を得る。この化合物を、水素雰囲気下、パラジウム炭素で処理することにより、*trans*-4-[(5-シクロプロビルカルボニルアミノメチル-2-イソイソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン(表8 参考例13-31)を得る。

20

## 【0230】

また、同様にして、表8 参考例13-32~13-33の化合物を得る。

30

## 【0231】

参考例 13-34

(1) N-ペニシルオキシカルボニル-*trans*-4-[(5-ホルミル-2-イソイソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン(参考例13-25の(1)で得られる化合物)0.3gの蟻酸3mlの溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩0.08g、蟻酸ナトリウム0.09gを加え、3時間加熱還流する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りをNHシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル=50:1)で精製し得られる化合物をヨウ化トリメチルシランで処理することにより、*trans*-4-[(5-シアノ-2-イソイソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン・ヨウ化水素酸塩(表8 参考例13-34)を得る。

40

## 【0232】

参考例 13-35~13-46

(1) N-ペニシルオキシカルボニル-*trans*-4-[(6-ニトロ-1-イソイソインドリニル)カルボニル]シクロヘキシルアミン(参考例13-1と同様の方法で得られる脱保護前の化合物)6.08gの含水エタノール(エタノール120ml+水1.2ml)懸濁液へ塩化第1スズ17.33gを加え、アルゴン雰囲気下で4.5時間加熱還流する。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加えPH 9-10とし、クロロホルム300mlで希釈、硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物を別する。液を減圧濃縮して得られる残りを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル(50:

50

2 : 1) ) で精製することにより、N-ペンジルオキシカルボニル-*trans*-4-[ (6-アミノ-1-インドリニル) カルボニル] シクロヘキシリルアミン 4. 72 g を得る。

### 【0233】

(2) 前記(1)で得られる化合物 396 m<sup>g</sup> の塩化メチレン 10 m<sup>l</sup> 溶液に室温でピリジン 0. 12 m<sup>l</sup> と無水酢酸 0. 104 m<sup>l</sup> を加え、5時間攪拌する。反応液に 5% 塩酸を加え、クロロホルムで抽出する。抽出層を水、飽和重曹水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム-酢酸エチル(1:1)) で精製する。

この化合物を、バラジウム炭素で処理して脱保護することにより、*trans*-4-[ (6-アセチルアミノ-1-インドリニル) カルボニル] シクロヘキシリルアミン(表8参考例 13-35)を得る。

また、同様にして、表8 参考例 13-36~13-37 の化合物を得る。

### 【0234】

(3) 前記(1)で得られる化合物 400 m<sup>g</sup> のピリジン 10 m<sup>l</sup> 溶液に室温でメタンスルホニルクロリド 0. 085 m<sup>l</sup> を加え、5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮した残りをクロロホルムに溶解し、5% 塩酸、水、飽和重曹水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム-酢酸エチル(2:1)) で精製する。

この化合物を、バラジウム炭素で処理して脱保護することにより、*trans*-4-[ (6-メチルスルホニルアミノ-1-インドリニル) カルボニル] シクロヘキシリルアミン(表8 参考例 13-38)を得る。

### 【0235】

(4) 前記(1)で得られる化合物 403 m<sup>g</sup>、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩 16. 9 m<sup>g</sup>、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 24. 3 m<sup>g</sup>、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 17. 3 m<sup>g</sup>、及びトリエチルアミン 0. 181 m<sup>l</sup> の N,N-ジメチルホルムアミド 15 m<sup>l</sup> 溶液を室温で5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮した残りを酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム-メタノール(50:1)) で精製する。

30

この化合物を、バラジウム炭素で処理して脱保護することにより、*trans*-4-[ (6-(ジメチルアミノ)メチルカルボニル-1-インドリニル) カルボニル] シクロヘキシリルアミン(表8 参考例 13-39)を得る。

### 【0236】

(5) 前記(1)で得られる化合物 402 m<sup>g</sup> のアセトニトリル 10 m<sup>l</sup> 混濁液に 37% ホルマリン水溶液 0. 8 m<sup>l</sup> とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 63. 5 m<sup>g</sup> を室温で加え、1. 5時間攪拌する。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残りを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：クロロホルム-酢酸エチル(2:1)) で精製する。この化合物を、バラジウム炭素で処理して脱保護することにより、*trans*-4-[ (6-(ジメチルアミノ)-1-インドリニル) カルボニル] シクロヘキシリルアミン(表8 参考例 13-40)を得る。

40

### 【0237】

(6) N-ペンジルオキシカルボニル-*trans*-4-[ (5-ニトロ-1-インドリニル) カルボニル] シクロヘキシリルアミン(参考例 13-1 と同様の方法で得られる化合物) を出発原料として用いる他は、前記(1)~(5)と同様にして、表8 参考例 13-41~13-46 の化合物を得る。

### 【0238】

参考例 13-47~13-52

N-ペンジルオキシカルボニル-*trans*-4-[ (5-ヒドロキシ-1-インドリニ

50

ル) カルボニル] シクロヘキシルアミン (参考例 13-1 と同様の方法で得られる化合物) 400m<sup>9</sup> の N, N-ジメチルホルムアミド 5m<sup>l</sup> 溶液に炭酸カリウム 451m<sup>9</sup> 及び 2-(ジメチルアミノ)エチルクロリド塩酸塩 238m<sup>9</sup> を加え、50℃で 19 時間攪する。反応液を減圧濃縮した残のクロロホルム溶液を、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム-メタノール (30:1)) で精製する。

## 【0239】

この化合物を、メタノール 10m<sup>l</sup>-テトラヒドロフラン 10m<sup>l</sup> 混濁液に、10% パラジウム炭素触媒 100m<sup>9</sup> 及びギ酸アンモニウム 920m<sup>9</sup> を加え 17 時間加熱還流する。不溶物を別し、液を減圧濃縮することにより、tert-an S-4-([5-(2-ジメチルアミノエチル)オキシ-1-インドリニル]カルボニル)シクロヘキシルアミン (表 8 参考例 13-47) 281m<sup>9</sup>を得る。

10

## 【0240】

また、前記と同様にして、表 8 参考例 13-48~13-52 の化合物を得る。

## 【0241】

## 参考例 14-1~14-16

cis-4-(tert-アブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 400m<sup>9</sup>、4-ヒドロキシビペリジン 216m<sup>9</sup>、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 244m<sup>9</sup>、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート 686m<sup>9</sup>、N-メチルモルホリン 398μl、および N, N-ジメチルホルムアミド 11m<sup>l</sup> の混合物を室温で 14 時間攪する。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を 10% クエン酸水溶液、水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残をジオキサン 5m<sup>l</sup> に溶解し、4N 塩酸-ジオキサン 6m<sup>l</sup> を加えて室温で 12 時間攪する。反応液を濃縮し、残にメタノールを加えて減圧濃縮する。次いで残にエーテルを加えて減圧濃縮することにより、cis-4-(4-ヒドロキシビペリジノカルボニル)シクロヘキシルアミン・塩酸塩 (表 8 参考例 14-1) を得る。

20

## 【0242】

また、対応原料化合物を用い、前記と同様に処理して、表 8 参考例 14-2~14-16 の化合物を得る。(但し、フリー体化合物は、塩酸塩化合物の水溶液を炭酸カリウムで飽和し、クロロホルムで抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去することにより得る。)

30

## 参考例 15-1

N-(tert-アブトキシカルボニル)ビペラジン (1.0g) のジメチルホルムアミド (7m<sup>l</sup>) 溶液に、炭酸カリウム (742m<sup>9</sup>)、更にヨウ化アリル (1.09g) を加えて、室温で 15 時間攪して反応させることにより、N-tert-アブトキシカルボニル-N-アリルビペラジンを得る。これを塩酸で酸処理することにより、N-アリルビペラジン・2 塩酸塩を得る。

## 【0243】

また、同様にして、N-イソプロピルビペラジン・2 塩酸塩を得る。

40

## 【0244】

## 参考例 15-2

4-(tert-アブトキシカルボニル)ビペリドン (1.0g) のメチレンクロライド (10m<sup>l</sup>) 溶液にジメチルアミン塩酸塩 (480m<sup>9</sup>) を加え、更に氷冷下、トリエチルアミン (0.84m<sup>l</sup>) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.17g) を加え、室温で 3 時間攪して反応させることにより、N-tert-アブトキシカルボニル-4-ジメチルアミノビペリジンを得る。これを塩酸で酸処理することにより、4-(ジメチルアミノ)ビペリジン・2 塩酸塩を得る。

## 【0245】

## 参考例 15-3

50

N-ホルミルピペラジン(5.08g)とシクロヘキサンカルボキシアルデヒド(7.50g)の塩化メチレン(50mL)溶液に、氷冷下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(10.51g)を加え、室温で18時間攪拌して反応させることにより、1-ホルミル-4-シクロヘキシルメチルピペラジンを得、これを塩酸で酸処理することにより、1-(シクロヘキシルメチル)ピペラジン・塩酸塩を得る。

## 【0246】

## 参考例 15-4

1-tert-アートキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン(0.900g)、2-クロロピリミジン(0.666g)のテトラヒドロフラン(4.5mL)溶液に60%水素化ナトリウム(0.232g)を徐々に加え、2時間後、ジメチルスルホキシド(1.0mL)を加え室温で1日放置して反応させることにより、1-tert-アートキシカルボニル-4-(2-ピリミジニルオキシ)ピペリジンを得る。この化合物を塩酸で酸処理することにより、4-(2-ピリミジニルオキシ)ピペリジン・塩酸塩を得る。また、同様にして、以下の化合物を得る。

10

4-(5-シアノ-2-ピリジルオキシ)ピペリジン・塩酸塩

4-(5-プロモ-2-ピリミジニルオキシ)ピペリジン・塩酸塩

4-(P-ニトロフェノキシ)ピペリジン・塩酸塩

## 参考例 15-5

N-(tert-アートキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(700mg)、モルホリン(319μL)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(702mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(495mg)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(9mL)の混合物を室温で16時間攪拌して反応させることにより得られる化合物を、塩酸で酸処理して、4-(モルホリノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩を得る。

20

## 【0247】

また、前記と同様にして、以下の化合物を得る。

4-(ジエチルアミノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩

4-(N-メチル-N-ペンジルアミノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩

4-(P-クロロフェニルアミノカルボニル)ピペリジン・塩酸塩

## 参考例 15-6

30

4-アミノ-1-(tert-アートキシカルボニル)ピペリジン(700mg)、安息香酸(512mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(804mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(567mg)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)の混合物を室温で16時間攪拌して反応させることにより得られる化合物を、塩酸で酸処理して、4-(ペンソイルアミノ)ピペリジン・塩酸塩を得る。

また、前記と同様にして、以下の化合物を得る。

4-(2-ピリジルカルボニルアミノ)ピペリジン・塩酸塩

4-(シクロヘキシルカルボニルアミノ)ピペリジン・塩酸塩

## 参考例 15-7

40

N-(tert-アートキシカルボニル)ピペラジン(700mg)、N-メチル-N-フェニルカルバモイルクロリド(700mg)、及びトリエチルアミン(1.05mL)のアセトニトリル(7mL)溶液を室温で15時間攪拌して反応させることにより得られる化合物を、塩酸で酸処理して、1-(N-メチル-N-フェニルアミノカルボニル)ピペラジン・塩酸塩を得る。

## 【0248】

## 参考例 15-8

N-ホルミルピペラジン(5.08g)とトリエチルアミン(6.85mL)の塩化メチレン(50mL)溶液に、氷冷下メタンスルホニルクロリド(3.65mL)を加え、室温で18時間攪拌して反応させることにより、1-ホルミル-4-メタンスルホニルピペ

50

ラジンを得る。この化合物を、塩酸で酸処理して、1-メタンスルホニルビペラジン・塩酸塩を得る。また、対応原料化合物を用い、同様にして、1-(フェニルスルホニル)ビペラジン・塩酸塩を得る。

## 【0249】

参考例 15-9

2-tertセプトキシカルボニル-5-(ヒドロキシメチル)イソインドリン0.99gのテトラヒドロフラン10ml溶液に氷冷下、トリエチルアミン0.84ml、塩化メタンスルホニル0.37mlを加え、氷冷下1時間する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残

にエタノール20ml、ジイソアロビルエチルアミン1.02mlを加え、30分間加热還流する。反応液を減圧濃縮し、残に酢酸エチル、5%塩酸水を加えて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=4:1)で精製し油状物を得る。それをジオキサン5mlに溶解し、4N塩酸-ジオキサン8mlを加えて室温にてする。エーテル20mlを加えて析出した沈殿を取り、エーテル洗浄することにより、5-(エトキシメチル)イソインドリン・塩酸塩を得る。

## 【0250】

また、前記と同様にして、以下の化合物を得る。

5-(メトキシメチル)イソインドリン・塩酸塩

5-(イソアロビルオキシメチル)イソインドリン・塩酸塩

参考例 15-10

5-アミノ-2-tertセプトキシカルボニルイソインドリン0.72gの塩化メチレン8ml溶液にトリエチルアミン0.85ml、クロロ炭酸メチル0.35mlを加え室温5時間する。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。残をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-酢酸エチル=2:1)で精製し油状物を得る。それをジオキサン5mlに溶解し、4N塩酸-ジオキサン8mlを加えて室温にてする。エーテル20mlを加えて析出した沈殿を取り、エーテル洗浄して、5-(メトキシカルボニルアミノ)イソインドリン・塩酸塩を得る。

## 【0251】

また、前記と同様にして、以下の化合物を得る。

5-(アセチルアミノ)イソインドリン・塩酸塩

参考例 15-11

2-tertセプトキシカルボニル-5-アミノイソインドリン(WO00/23428と同様にして得られる化合物)とジメチルグリシンを原料として用い、参考例11-1と同様にして反応させることにより、5-(ジメチルアミノメチルカルボニルアミノ)イソインドリンを得る。

## 【0252】

以下の表1a~表1d、表2~表8には、上記製造例および参考例の化合物の化学構造式および物性値などを示す。(表中、「Me」はメチル基を表す。また、表中、MS・AP CI(m/z)は、質量分析値(大気圧化学イオン化マススペクトル)を表す。)

また、以下の表9には、上記実験例の結果を示す。

## 【0253】

## 【表1】

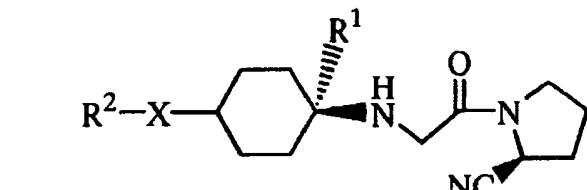
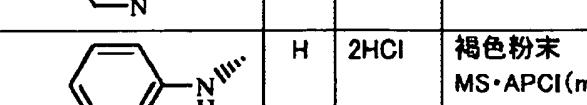
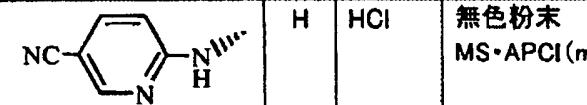
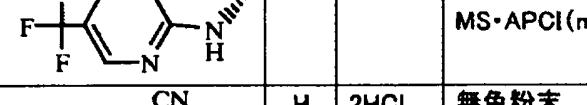
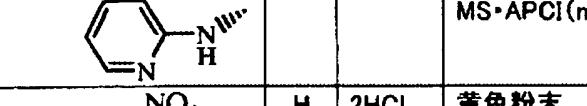
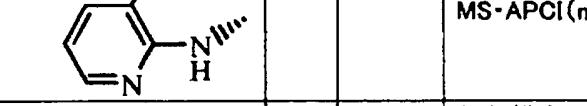
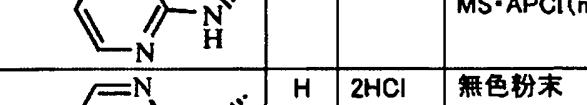
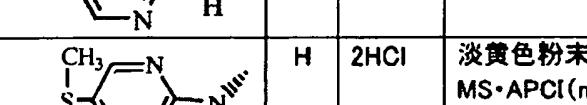
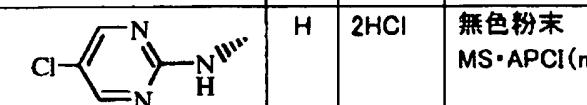
10

20

30

40

表 1a (その1)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性	MS・APCI ( $m/z$ )
1a-1		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 373 [M+H] <sup>+</sup>	10
1a-2		H	2HCl	褐色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 328 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-3		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 353 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-4		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 396 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-5		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 353 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-6		H	2HCl	黄色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 373 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-7		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 329 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-8		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 407, 409 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-9		H	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 375 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-10		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 363 [M+H] <sup>+</sup>	

【0254】  
【表2】

表 1a (その2)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値	MS・APCI ( $m/z$ )
1a-11		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 329 [M+H] <sup>+</sup>	10
1a-12		H	HCl	淡褐色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 334 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-13		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 372 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-14		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 440 [M+H] <sup>+</sup>	20
1a-15		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 402 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-16		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 364, 362 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-17		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 364, 362 [M+H] <sup>+</sup>	30
1a-18		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 364, 362 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-19		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 365, 363 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-20		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 397 [M+H] <sup>+</sup>	40

【0255】  
【表3】

表 1a (その3)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1a-21		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):357 [M+H]+	10
1a-22		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):354 [M+H]+	
1a-23		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):354 [M+H]+	20
1a-24		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):378 [M+H]+	
1a-25		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):329 [M+H]+	
1a-26		H	HCl	褐色粉末 MS·APCI(m/z):389 [M+H]+	30
1a-27		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):375 [M+H]+	
1a-28		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):447 [M+H]+	40

【0256】

【表4】

表 1a (その4)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1a-29		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 448 [M+H] <sup>+</sup>	10
1a-30		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 477 [M+H] <sup>+</sup>	20
1a-31		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 483 [M+H] <sup>+</sup>	30
1a-32		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 486 [M+H] <sup>+</sup>	30
1a-33		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 444 [M+H] <sup>+</sup>	40
1a-34		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 470 [M+H] <sup>+</sup>	40

【0257】

【表5】

表 1a (その5)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	物性値など
1a-35		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 485 [M+H] <sup>+</sup>	10
1a-36		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 511 [M+H] <sup>+</sup>	20
1a-37		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 485 [M+H] <sup>+</sup>	30
1a-38		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 488 [M+H] <sup>+</sup>	30
1a-39		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 472 [M+H] <sup>+</sup>	40
1a-40		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 446 [M+H] <sup>+</sup>	40

【0258】

【表 6】

表 1a (その6)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
1a-41		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 518 [M+H] <sup>+</sup>
1a-42		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 405 [M+H] <sup>+</sup>
1a-43		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 395 [M+H] <sup>+</sup>
1a-44		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 386 [M+H] <sup>+</sup>
1a-45		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 372 [M+H] <sup>+</sup>
1a-46		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 370 [M+H] <sup>+</sup>
1a-47		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 370 [M+H] <sup>+</sup>
1a-48		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 420 [M+H] <sup>+</sup>
1a-49		H	3HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 367 [M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

表 1a (その7)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	物性値など
1a-50		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 370 [M+H]+	10
1a-51		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 352 [M+H]+	
1a-52		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 370 [M+H]+	
1a-53		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 432, 430 [M+H]+	20
1a-54		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 382 [M+H]+	
1a-55		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 384 [M+H]+	
1a-56		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 368 [M+H]+	30
1a-57		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 413 [M+H]+	
1a-58		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 419 [M+H]+	
1a-59		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 453 [M+H]+	40

【0260】

【表8】

表 1a (その8)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	物性値など
1a-60		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 373 [M+H] <sup>+</sup>	10
1a-61		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 353 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-62		H	2HCl	淡褐色粉末 MS·APCI (m/z) : 353 [M+H] <sup>+</sup>	20
1a-63		H	2HCl	淡褐色粉末 MS·APCI (m/z) : 373 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-64		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 329 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-65		H	2HCl	淡黄色粉末 MS·APCI (m/z) : 409 [M+H] <sup>+</sup>	30
1a-66		H	2HCl	淡黄色粉末 MS·APCI (m/z) : 375 [M+H] <sup>+</sup>	

【0261】

【表9】

表 1a (その9)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1a-67		Me	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 343 [M+H] <sup>+</sup>	10
1a-68		Me	2HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 387 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-69		Me	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 387 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-70		Me	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 367 [M+H] <sup>+</sup>	20
1a-71		Me	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 367 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-72		Me	2HCl	褐色粉末 MS·APCI(m/z) : 343 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-73		Me	2HCl	淡黃色粉末 MS·APCI(m/z) : 387 [M+H] <sup>+</sup>	30
1a-74		Me	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 387 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-75		Me	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 367 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-76		Me	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 367 [M+H] <sup>+</sup>	40

【0262】

【表10】

表 1a (その10)

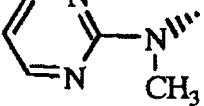
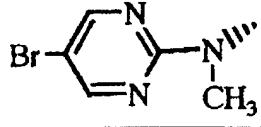
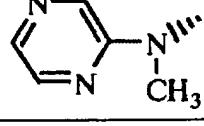
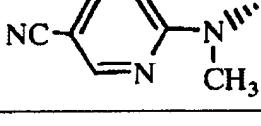
製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	物性値など
1a-77		$CH_2OH$	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 405 [M+H] <sup>+</sup>	10
1a-78		$CH_2OH$	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 403 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-79		$CH_2OH$	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 383 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-80		$CH_2OH$	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 403 [M+H] <sup>+</sup>	20
1a-81		$CH_2OH$	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 383 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-82		$CH_2OH$	2HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 383 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-83		$CH_2OH$	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 383 [M+H] <sup>+</sup>	30
1a-84		$CH_2OH$	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 403 [M+H] <sup>+</sup>	
1a-85		$CH_2OH$	2HCl	淡黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 403 [M+H] <sup>+</sup>	

【0 2 6 3】

【表 11】

表 1a (その11)

10

製造例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
1a-86		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 343 [M+H] <sup>+</sup>
1a-87		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 421 [M+H] <sup>+</sup>
1a-88		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 343 [M+H] <sup>+</sup>
1a-89		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 367 [M+H] <sup>+</sup>

20

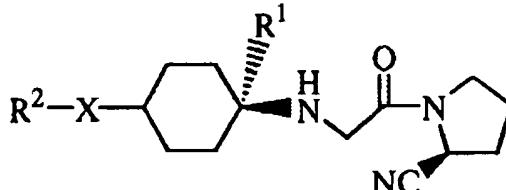
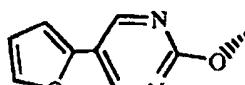
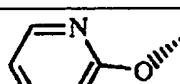
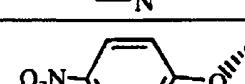
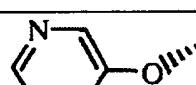
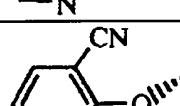
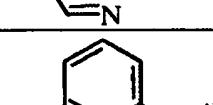
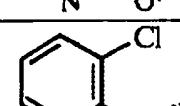
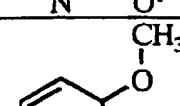
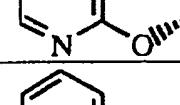
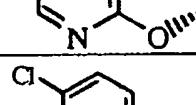
【0264】  
【表12】

表 1b (その1)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	物性値など
1b-1		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 374 [M+H]+	10
1b-2		H	HCl	無色結晶 融点:233°C付近から徐々に分解 MS·APCI(m/z) : 354 [M+H]+	
1b-3		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 397 [M+H]+	
1b-4		H	HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 374 [M+H]+	20
1b-5		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 344 [M+H]+	
1b-6		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 410 [M+H]+	
1b-7		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 364 [M+H]+	30
			フリー 体	無色結晶 融点:129-130°C(分解)	
1b-8		H	HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 376 [M+H]+	
1b-9		H	HCl	無色 MS·APCI(m/z) : 360 [M+H]+	
1b-10		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 436 [M+H]+	40

【0265】  
【表13】

表 1b (その2)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1b-11		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 396 [M+H] <sup>+</sup>
1b-12		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 330 [M+H] <sup>+</sup>
1b-13		H	HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z): 373 [M+H] <sup>+</sup>
1b-14		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 330 [M+H] <sup>+</sup>
1b-15		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 354 [M+H] <sup>+</sup>
1b-16		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 365, 363 [M+H] <sup>+</sup>
1b-17		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 365, 363 [M+H] <sup>+</sup>
1b-18		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 359 [M+H] <sup>+</sup>
1b-19		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 329 [M+H] <sup>+</sup>
1b-20		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 365, 363 [M+H] <sup>+</sup>

【0266】

【表14】

表 1b (その3)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1b-21		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):359 [M+H]+	10
1b-22		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):330 [M+H]+	
1b-23		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):366, 364 [M+H]+	
1b-24		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):355 [M+H]+	
1b-25		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):376 [M+H]+	
1b-26		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):398 [M+H]+	
1b-27		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):358 [M+H]+	
1b-28		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):366, 364 [M+H]+	
1b-29		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):366, 364 [M+H]+	
1b-30		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):330 [M+H]+	

【0267】

【表15】

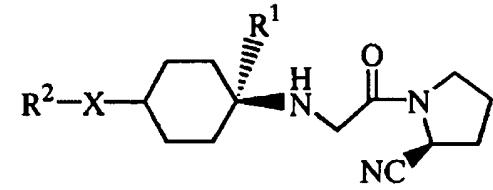
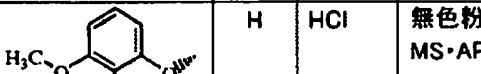
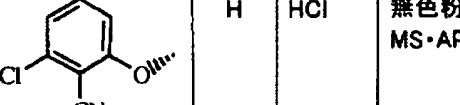
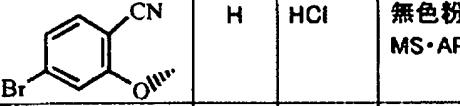
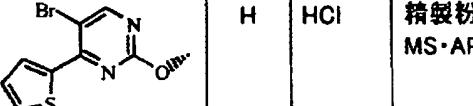
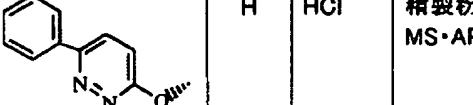
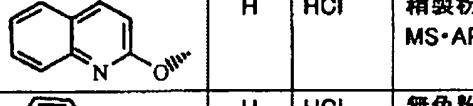
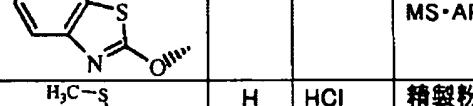
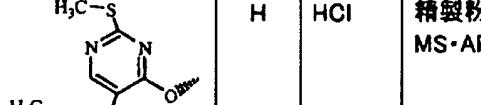
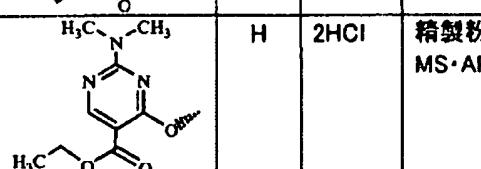
表 1b (その4)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	物性値など
1b-31		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 456 [M+H]+	10
1b-32		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 373 [M+H]+	
1b-33		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 353 [M+H]+	20
1b-34		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 371 [M+H]+	
1b-35		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 371 [M+H]+	
1b-36		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 421 [M+H]+	30
1b-37		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 371 [M+H]+	
1b-38		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 371 [M+H]+	
1b-39		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 367 [M+H]+	40
1b-40		H	HCl	淡褐色粉末 MS·APCI(m/z): 371 [M+H]+	

【0268】

【表16】

表 1b (その4)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	物性値など
1b-41		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 433, 431 [M+H]+	10
1b-42		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 383 [M+H]+	
1b-43		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 387 [M+H]+	
1b-44		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 433, 431 [M+H]+	
1b-45		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 492, 490 [M+H]+	
1b-46		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 406 [M+H]+	
1b-47		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 379 [M+H]+	
1b-48		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 385 [M+H]+	
1b-49		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 448 [M+H]+	
1b-50		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 445 [M+H]+	40

【0269】  
【表17】

表 1b (その5)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1b-51		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 431 [M+H] <sup>+</sup>	10
1b-52		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 487 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-53		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 471 [M+H] <sup>+</sup>	20
1b-54		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 417 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-55		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 444 [M+H] <sup>+</sup>	30
1b-56		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 486 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-57		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 470 [M+H] <sup>+</sup>	40

【0270】

【表18】

表 1b (その7)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1b-58		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 374 [M+H] <sup>+</sup>	10
1b-59		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 354 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-60		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 397 [M+H] <sup>+</sup>	20
1b-61		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 354 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-62		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 408 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-63		H	HCl	黄色粉末 MS・APCI(m/z) : 376 [M+H] <sup>+</sup>	30
1b-64		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z) : 330 [M+H] <sup>+</sup>	

【0271】

【表19】

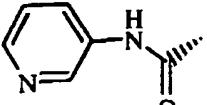
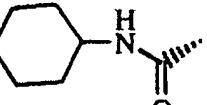
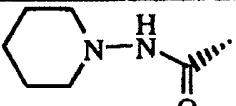
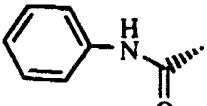
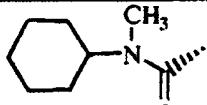
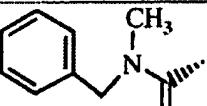
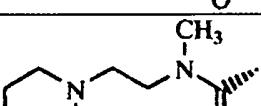
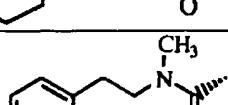
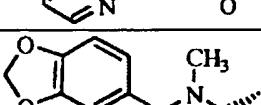
表 1b (その8)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
1b-65		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 388 [M+H] <sup>+</sup>	10
1b-66		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 368 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-67		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 388 [M+H] <sup>+</sup>	20
1b-68		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 368 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-69		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 388 [M+H] <sup>+</sup>	
1b-70		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 424 [M+H] <sup>+</sup>	30
1b-71		Me	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 386 [M+H] <sup>+</sup>	

【0272】

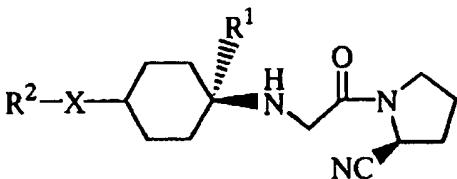
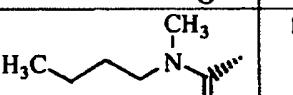
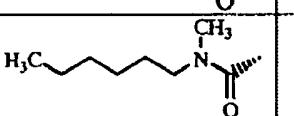
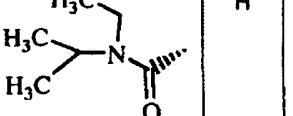
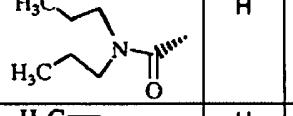
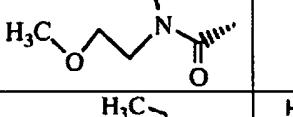
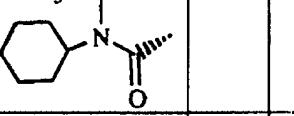
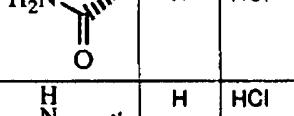
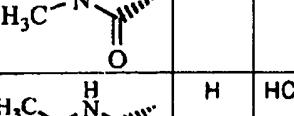
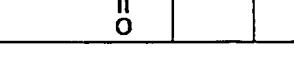
【表20】

表 1c (その1)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1c-1		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 356 [M+H] <sup>+</sup>	10
1c-2		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 361 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-3		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 362 [M+H] <sup>+</sup>	20
1c-4		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 355 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-5		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 375 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-6		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 383 [M+H] <sup>+</sup>	30
1c-7		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 404 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-8		H	2 HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 398 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-9		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 427 [M+H] <sup>+</sup>	40

【0273】  
【表21】

表 1c (その2)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1c-10		H	HCl	無色結晶 融点: 211°C (分解) MS·APCI (m/z): 307 [M+H]+	10
1c-11		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z): 349 [M+H]+	
1c-12		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z): 377 [M+H]+	
1c-13		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z): 349 [M+H]+	20
1c-14		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z): 363 [M+H]+	
1c-15		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z): 365 [M+H]+	
1c-16		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z): 389 [M+H]+	30
1c-17		H	HCl	淡褐色精製樹脂状 MS·APCI (m/z): 279 [M+H]+	
1c-18		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z): 293 [M+H]+	
1c-19		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z): 307 [M+H]+	40

【0274】

【表22】

表 1c (その3)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1c-20		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 335 [M+H]+	10
1c-21		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 321 [M+H]+	
1c-22		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 335 [M+H]+	
1c-23		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 357 [M+H]+	20
1c-24		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 357 [M+H]+	
1c-25		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 373 [M+H]+	
1c-26		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 382 [M+H]+	30
1c-27		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 376 [M+H]+	
1c-28		H	HCl	淡褐色粉末 MS·APCI (m/z) : 363 [M+H]+	
1c-29		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI (m/z) : 395 [M+H]+	40

【0275】  
【表23】

表 1c (その4)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1c-30		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 321 [M+H] <sup>+</sup>	10
1c-31		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 335 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-32		H	HCl	褐色精製樹脂状 MS·APCI(m/z) : 365 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-33		H	HCl	淡褐色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 365 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-34		H	HCl	淡褐色精製樹脂状 MS·APCI(m/z) : 379 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-35		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 351 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-36		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 351 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-37		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 365 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-38		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 407 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-39		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 351 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-40		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 379 [M+H] <sup>+</sup>	

【0276】

【表24】

表 1c (その5)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1c-41		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI( $m/z$ ): 333 [M+H] <sup>+</sup>	10
1c-42		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI( $m/z$ ): 370 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-43		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI( $m/z$ ): 400 [M+H] <sup>+</sup>	20
1c-44		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI( $m/z$ ): 409 [M+H] <sup>+</sup>	
1c-45		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI( $m/z$ ): 423 [M+H] <sup>+</sup>	

【0277】

【表25】

表 1c (その6)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1c-46		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 307 [M+H]+	10
1c-47		H	HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 335 [M+H]+	
1c-48		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 479 [M+H]+	20
1c-49		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 498 [M+H]+	
1c-50		H	HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 492 [M+H]+	
1c-51		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI (m/z) : 492 [M+H]+	30
1c-52		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI (m/z) : 452 [M+H]+	

【0278】

【表26】

表 1d (その1)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1d-1		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 333 [M+H] <sup>+</sup>	10
1d-2		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 363 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-3		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 377 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-4		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 361 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-5		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 347 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-6		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 361 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-7		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 375 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-8		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 403 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-9		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 405 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-10		H	フリー 体	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 390 [M+H] <sup>+</sup>	

【0279】

【表27】

表 1d (その2)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1d-11		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 390 [M+H]+	10
1d-12		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 390 [M+H]+	
1d-13		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 446 [M+H]+	
1d-14		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 348 [M+H]+	20
1d-15		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 376 [M+H]+	
1d-16		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 390 [M+H]+	
1d-17		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 404 [M+H]+	30
1d-18		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 392 [M+H]+	
1d-19		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 390 [M+H]+	
1d-20		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 404 [M+H]+	40
1d-21		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 418 [M+H]+	

【0280】

【表28】

表 1d (その3)

製造例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1d-22		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 418 [M+H] <sup>+</sup>	10
1d-23		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 432 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-24		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 432 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-25		H	HCl	無色結晶 融点: 198°C付近から徐々に分解 MS·APCI (m/z) : 420 [M+H] <sup>+</sup>	20
1d-26		H	HCl	精製粉末 MS·APCI (m/z) : 426 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-27		H	HCl	無色結晶 融点: 207-211°C MS·APCI (m/z) : 377 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-28		H	HCl	無色結晶 融点: 219°C (分解) MS·APCI (m/z) : 349 [M+H] <sup>+</sup>	30
				メタンスルホン酸 融点: 217-218°C (分解)	
1d-29		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 365 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-30		H	HCl	無色粉末 MS·APCI (m/z) : 397 [M+H] <sup>+</sup>	40

【0281】

【表29】

表 1d (その4)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
1d-31		H	HCl	淡褐色粉末 MS·APCI(m/z): 426 [M+H]+	10
1d-32		H	HCl	無色結晶 融点: 198~200°C(分解) MS·APCI(m/z): 381 [M+H]+	
1d-33		H	HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z): 381 [M+H]+	
1d-34		H	2HCl	無色結晶 融点: >300°C MS·APCI(m/z): 382 [M+H]+	20
1d-35		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 395 [M+H]+	
1d-36		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 401 [M+H]+	30

【0282】

【表30】

表 1d (その5)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性	MS·APCI ( $m/z$ )
1d-37		H	HCl	精製粉末 MS·APCI ( $m/z$ ): 423 [M+H] <sup>+</sup>	10
1d-38		H	HCl	無色粉末 MS·APCI ( $m/z$ ): 429 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-39		H	HCl	無色粉末 MS·APCI ( $m/z$ ): 451 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-40		H	HCl	精製粉末 MS·APCI ( $m/z$ ): 424 [M+H] <sup>+</sup>	20
1d-41		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI ( $m/z$ ): 438 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-42		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI ( $m/z$ ): 458 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-43		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI ( $m/z$ ): 454 [M+H] <sup>+</sup>	30
1d-44		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI ( $m/z$ ): 425 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-45		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI ( $m/z$ ): 426 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-46		H	HCl	無色粉末 MS·APCI ( $m/z$ ): 492 [M+H] <sup>+</sup>	40

【0283】  
【表31】

表 1d (その6)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
1d-47		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 444 [M+H] <sup>+</sup>
1d-48		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 438 [M+H] <sup>+</sup>
1d-49		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 466 [M+H] <sup>+</sup>
1d-50		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 494 [M+H] <sup>+</sup>
1d-51		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 437 [M+H] <sup>+</sup>
1d-52		H	マレイ ン酸	精製粉末 融点: 180-183°C
1d-53		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 465 [M+H] <sup>+</sup>
1d-54		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 521, 519 [M+H] <sup>+</sup>
1d-55		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 484 [M+H] <sup>+</sup>
1d-56		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 451 [M+H] <sup>+</sup>

10

20

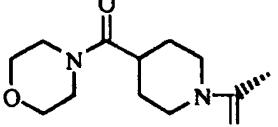
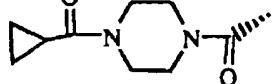
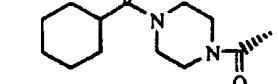
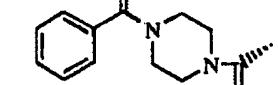
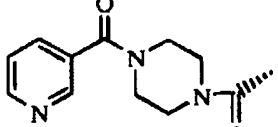
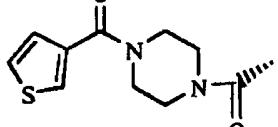
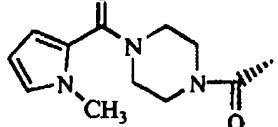
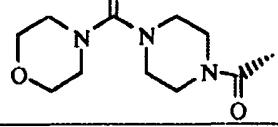
30

40

【0284】

【表32】

表 1d (その7)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1d-57		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 460 [M+H] <sup>+</sup>	10
1d-58		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 416 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-59		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 458 [M+H] <sup>+</sup>	20
1d-60		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 452 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-61		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 453 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-62		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 458 [M+H] <sup>+</sup>	30
1d-63		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 455 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-64		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 461 [M+H] <sup>+</sup>	40

【0285】

【表33】

表 1d (その8)

製造例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性	MS・APCI ( $m/z$ ) : [M+H] <sup>+</sup>
1d-65		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 488 [M+H] <sup>+</sup>	10
1d-66		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 467 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-67		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 500 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-68		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 481 [M+H] <sup>+</sup>	20
1d-69		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 494 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-70		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 482 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-71		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 466 [M+H] <sup>+</sup>	30
1d-72		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 467 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-73		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 472 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-74		H	2HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 514 [M+H] <sup>+</sup>	40

【0286】

【表34】

表1d (その9)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性	MS・APCI ( $m/z$ )
1d-75		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 377 [M+H] <sup>+</sup>	10
1d-76		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 377 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-77		H	2HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 484 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-78		H	HCl	精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 376 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-79		H	HCl	淡黄色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 420 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-80		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 419 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-81		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 524 [M+H] <sup>+</sup>	20
1d-82		H	HCl	無色精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 453 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-83		H	HCl	無色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 411 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-84		H	2HCl	無色精製粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 481 [M+H] <sup>+</sup>	40

【0287】  
【表35】

表1d (その10)

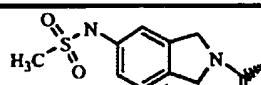
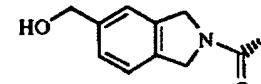
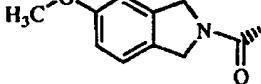
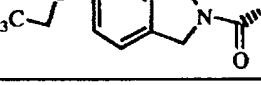
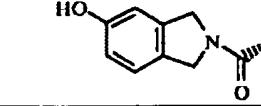
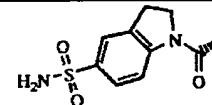
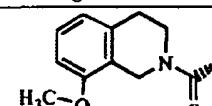
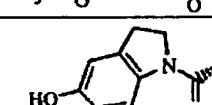
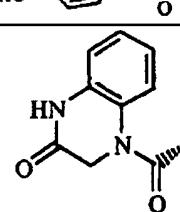
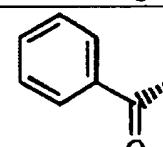
製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1d-85		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 474 [M+H] <sup>+</sup>	10
1d-86		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 411 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-87		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 411 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-88		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 425 [M+H] <sup>+</sup>	20
1d-89		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 397 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-90		H	フリ 一体	無色固体 MS·APCI(m/z) : 460 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-91		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 425 [M+H] <sup>+</sup>	30
1d-92		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 397 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-93		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 410 [M+H] <sup>+</sup>	
1d-94		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 340 [M+H] <sup>+</sup>	40

表1d (その11)

製造例番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-95		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):365 [M+H] <sup>+</sup>
1d-96		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):374 [M+H] <sup>+</sup>
1d-97		H	HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z):385 [M+H] <sup>+</sup>
1d-98		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):382 [M+H] <sup>+</sup>
1d-99		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):330 [M+H] <sup>+</sup>
1d-100		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z):346 [M+H] <sup>+</sup>
1d-101		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):396 [M+H] <sup>+</sup>
1d-102		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):341 [M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【0289】

【表37】

表1d (その12)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など			
				10	20	30	40
1d-103		Me	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 363 [M+H] <sup>+</sup>			
1d-104		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 406 [M+H] <sup>+</sup>			
1d-105		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 448 [M+H] <sup>+</sup>			
1d-106		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 434 [M+H] <sup>+</sup>			
1d-107		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 468 [M+H] <sup>+</sup>			
1d-108		H	HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 472 [M+H] <sup>+</sup>			
1d-109		H	HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 471 [M+H] <sup>+</sup>			
1d-110		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 439 [M+H] <sup>+</sup>			
1d-111		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 425 [M+H] <sup>+</sup>			
1d-112		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 453 [M+H] <sup>+</sup>			
1d-113		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 454 [M+H] <sup>+</sup>			

[0290]

【表38】

表1d (その13)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
1d-114		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z): 438 [M+H]+
1d-115		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 480 [M+H]+
1d-116		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z): 452 [M+H]+
1d-117		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z): 424 [M+H]+
1d-118		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z): 468 [M+H]+
1d-119		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z): 478 [M+H]+
1d-120		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z): 494 [M+H]+
1d-121		H	2HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z): 410 [M+H]+
1d-122		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z): 478 [M+H]+
1d-123		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z): 452 [M+H]+

10

20

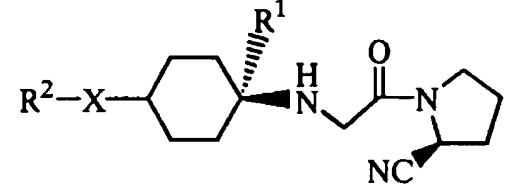
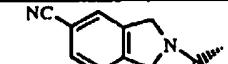
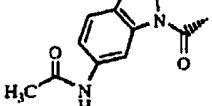
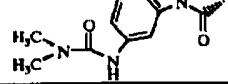
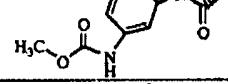
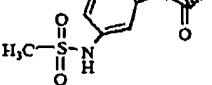
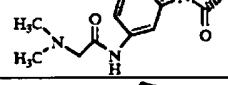
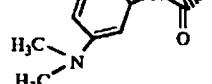
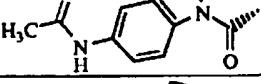
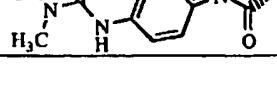
30

40

【0291】

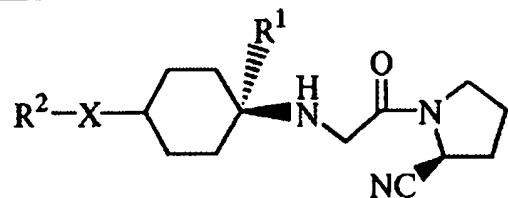
【表39】

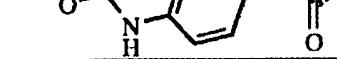
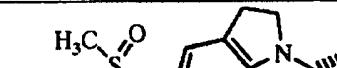
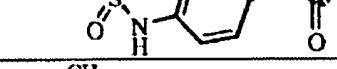
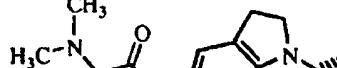
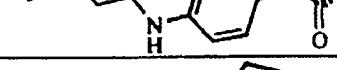
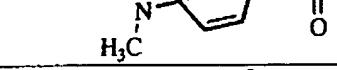
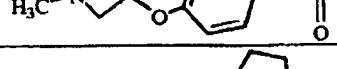
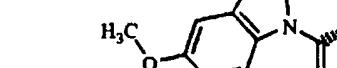
表1d (その14)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
1d-124		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 488 [M+H]+	10
1d-125		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 406 [M+H]+	
1d-126		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 438 [M+H]+	
1d-127		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 467 [M+H]+	20
1d-128		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 454 [M+H]+	
1d-129		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 474 [M+H]+	
1d-130		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 481 [M+H]+	30
1d-131		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 424 [M+H]+	
1d-132		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 438 [M+H]+	
1d-133		H	HCl	黃褐色粉末 MS·APCI(m/z) : 467 [M+H]+	40

【0292】  
【表40】

表1d (その15)

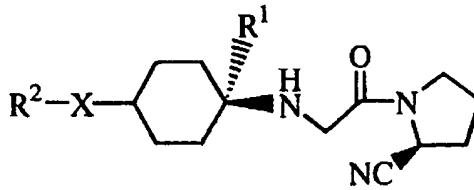
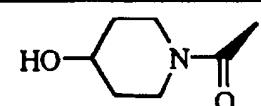
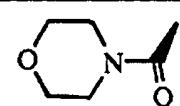
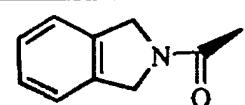
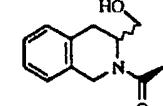
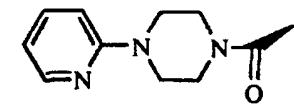
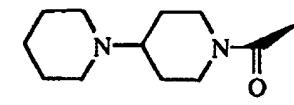
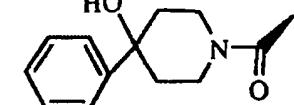
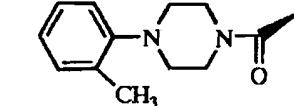
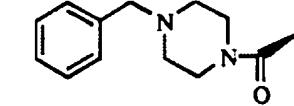


製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
1d-134		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 454 [M+H] <sup>+</sup>
1d-135		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 474 [M+H] <sup>+</sup>
1d-136		H	2HCl	淡褐色粉末 MS·APCI(m/z): 481 [M+H] <sup>+</sup>
1d-137		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 424 [M+H] <sup>+</sup>
1d-138		H	2HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z): 468 [M+H] <sup>+</sup>
1d-139		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 411 [M+H] <sup>+</sup>
1d-140		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 468 [M+H] <sup>+</sup>
1d-141		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 469 [M+H] <sup>+</sup>
1d-142		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 468 [M+H] <sup>+</sup>
1d-143		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 469 [M+H] <sup>+</sup>

[ 0 2 9 3 ]

【表 4-1】

表1d (その16)

				
製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
1d-144		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 363 [M+H] <sup>+</sup>
1d-145		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 349 [M+H] <sup>+</sup>
1d-146		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 381 [M+H] <sup>+</sup>
1d-147		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 425 [M+H] <sup>+</sup>
1d-148		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 425 [M+H] <sup>+</sup>
1d-149		H	2HCl	無色樹脂状 MS·APCI(m/z): 430 [M+H] <sup>+</sup>
1d-150		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 439 [M+H] <sup>+</sup>
1d-151		H	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 438 [M+H] <sup>+</sup>
1d-152		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 438 [M+H] <sup>+</sup>

10

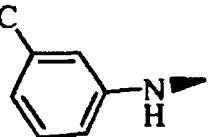
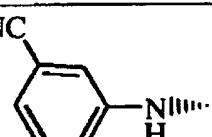
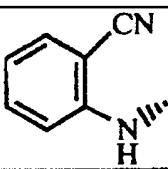
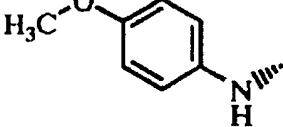
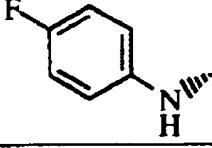
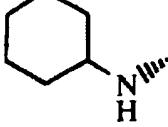
20

30

40

【0294】  
【表42】

表 2

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
2-1		Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 366 [M+H]+	10
2-2		Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 366 [M+H]+	
2-3		Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 366 [M+H]+	20
2-4		Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 366 [M+H]+	
2-5		Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 366 [M+H]+	
2-6		Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 371 [M+H]+	30
2-7		Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 359 [M+H]+	
2-8		Me	2HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z): 347 [M+H]+	40

【0295】  
【表43】

表 3 (その1)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
3-1		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 370 [M+H]+	10
3-2		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 370 [M+H]+	
3-3		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 357 [M+H]+	20
3-4		H	2HCl	樹脂状 MS·APCI(m/z): 371 [M+H]+	
3-5		H	2HCl	樹脂状 MS·APCI(m/z): 371 [M+H]+	
3-6		H	2HCl	樹脂状 MS·APCI(m/z): 400 [M+H]+	30
3-7		H	2HCl	樹脂状 MS·APCI(m/z): 384 [M+H]+	
3-8		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 337 [M+H]+	40
3-9		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 335 [M+H]+	

【0296】

【表44】

表 3 (その2)

製造例 番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
3-10		H	HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z):363 [M+H] <sup>+</sup>
3-11		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):362 [M+H] <sup>+</sup>
3-12		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):455 [M+H] <sup>+</sup>

10

20

【0297】

【表45】

表 4 (その1)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
4-1		H	2HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 391 [M+H]+	10
4-2		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 346 [M+H]+	
4-3		H	2HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 371 [M+H]+	
4-4		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 414 [M+H]+	
4-5		H	HCl	無色粉末 融点: >300°C MS·APCI(m/z) : 347 [M+H]+	
4-6		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 427, 425 [M+H]+	
4-7		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 393 [M+H]+	
4-8		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 381 [M+H]+	
4-9		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 352 [M+H]+	
4-10		H	2HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 391 [M+H]+	

【0298】  
【表46】

表 4 (その2)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	物性値など
4-11		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 392 [M+H]+	10
4-12		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 372 [M+H]+	
4-13		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 426 [M+H]+	
4-14		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 382 [M+H]+	
4-15		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 394 [M+H]+	
4-16		H	HCl	無色粉末 融点: 80°C ~ (分解) MS·APCI(m/z) : 348 [M+H]+	
4-17		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 414 [M+H]+	
4-18		H	HCl	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z) : 391 [M+H]+	
4-19		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 374 [M+H]+	
4-20		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 297 [M+H]+	

【0299】  
【表47】

10

20

30

40

表4 (その3)

製造例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
4-21		H	HCl	精製粉末 MS·APCI(m/z) : 325 [M+H] <sup>+</sup>
4-22		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 397 [M+H] <sup>+</sup>
4-23		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 438 [M+H] <sup>+</sup>
4-24		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 423 [M+H] <sup>+</sup>
4-25		H	HCl	無色精製粉末 MS·APCI(m/z) : 471 [M+H] <sup>+</sup>
4-26		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 367 [M+H] <sup>+</sup>
4-27		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 351 [M+H] <sup>+</sup>
4-28		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 399 [M+H] <sup>+</sup>
4-29		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 414 [M+H] <sup>+</sup>
4-30		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 429 [M+H] <sup>+</sup>
4-31		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 444 [M+H] <sup>+</sup>
4-32		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 486 [M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【0300】

【表48】

表 5 (その1)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
3-1		H	フリー 体	黄色結晶 融点: 156-158°C
3-2		H	フリー 体	淡褐色結晶 融点: 110-122°C
3-3		H	フリー 体	無色結晶 融点: 152-154°C
3-4		H	フリー 体	淡褐色結晶 融点: 77-80°C
3-5		H	フリー 体	淡黄色針状晶 融点: 107-108°C
3-6		H	フリー 体	黄色針状晶 融点: 84°C~
3-7		H	フリー 体	無色結晶 融点: 128-129°C
3-8		H	フリー 体	無色結晶 融点: 140-141°C
3-9		H	フリー 体	淡黄色結晶 融点: 116-118°C
3-10		H	2HCl	無色結晶 融点: > 300°C
3-11		H	フリー 体	淡黄色針状晶 融点: 92-94°C
3-12		H	フリー 体	褐色結晶 融点: 120-123°C
3-13		H	フリー 体	粉末 MS·APCI (m/z): 228, 226 [M+H]+
3-14		H	フリー 体	油状 MS·APCI (m/z): 228, 226 [M+H]+

10

20

30

40

表 5 (その2)

参考例番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
3-15		H	フリー体	油状 MS·APCI(m/z) : 228, 226 [M+H] <sup>+</sup>
3-16		H	フリー体	油状物
3-17		H	フリー体	粉末 MS·APCI(m/z) : 261 [M+H] <sup>+</sup>
3-18		H	フリー体	油状 MS·APCI(m/z) : 221 [M+H] <sup>+</sup>
3-19		H	フリー体	粉末 MS·APCI(m/z) : 218 [M+H] <sup>+</sup>
3-20		H	フリー体	粉末 MS·APCI(m/z) : 218 [M+H] <sup>+</sup>
3-21		H	フリー体	黄色油状物 MS·APCI(m/z) : 239 [M+H] <sup>+</sup>
3-22		H	フリー体	黄色泡状物 MS·APCI(m/z) : 311 [M+H] <sup>+</sup>
3-23		H	フリー体	黄色油状物 MS·APCI(m/z) : 312 [M+H] <sup>+</sup>
3-24		H	フリー体	無色油状物
3-25		H	フリー体	無色油状物
3-26		H	フリー体	粉末 MS·APCI(m/z) : 269 [M+H] <sup>+</sup>
3-27		H	フリー体	黄色油状物 MS·APCI(m/z) : 259 [M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

表 5 (その3)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
3-28		H	フリー 体	油状 MS·APCI(m/z) : 250 [M+H]+
3-29		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z) : 236 [M+H]+
3-30		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z) : 234 [M+H]+
3-31		H	フリー 体	油状 MS·APCI(m/z) : 234 [M+H]+
3-32		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z) : 284 [M+H]+
3-33		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z) : 231 [M+H]+
3-34		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z) : 234 [M+H]+
3-35		H	フリー 体	淡褐色結晶 融点: 99-102°C MS·APCI(m/z) : 216 [M+H]+
3-36		H	フリー 体	黄色樹脂状 MS·APCI(m/z) : 234 [M+H]+
3-37		H	フリー 体	淡赤褐色粉末 MS·APCI(m/z) : 296, 294 [M+H]+
3-38		H	フリー 体	淡赤褐色粉末 MS·APCI(m/z) : 246 [M+H]+
3-39		H	フリー 体	油状物
3-40		H	フリー 体	油状物
3-41		H	フリー 体	黄色結晶 融点: 135-136.5°C

10

20

30

40

【0303】

【表51】

表 5 (その4)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
3-42		H	フリー 体	黄色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 242 [M+H] <sup>+</sup>
3-43		H	フリー 体	黄色結晶 融点: 81.5-83.5°C
3-44		H	フリー 体	赤色液体 MS・APCI ( $m/z$ ) : 266 [M+H] <sup>+</sup>
3-45		H	フリー 体	暗赤色粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 253 [M+H] <sup>+</sup>
3-46		H	フリー 体	粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 229, 227 [M+H] <sup>+</sup>
3-47		H	フリー 体	油状物
3-48		H	フリー 体	粉末 MS・APCI ( $m/z$ ) : 193 [M+H] <sup>+</sup>
3-49		H	フリー 体	油状物
3-50		H	フリー 体	無色油状物
3-51		H	フリー 体	無色油状物
3-52		H	フリー 体	無色油状物

10

20

30

40

【0304】

【表52】

表 5 (その5)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
3-53		H	フリー 体	黄色油状物
3-54		H	フリー 体	無色油状物
3-55		H	フリー 体	無色油状物
3-56		H	フリー 体	黄色油状物
3-57		H	フリー 体	無色泡状物
3-58		H	フリー 体	無色油状物
3-59		H	フリー 体	無色油状物

10

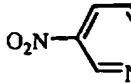
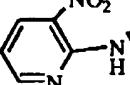
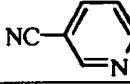
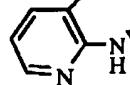
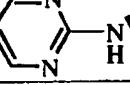
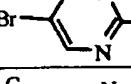
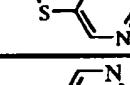
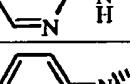
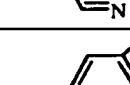
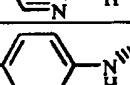
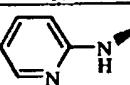
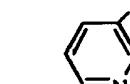
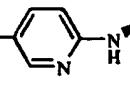
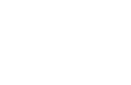
20

30

【0305】

【表53】

表 5 (その6)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
4		H	フリー 体	淡黄色固体 融点: 153-155°C
5-1		H	2HCl	黄色結晶 融点: 219-222°C
5-2		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 217 [M+H]+
5-3		H	2HCl	無色結晶 融点: 215-218°C
5-4		H	2HCl	無色結晶 融点: 245-250°C
5-5		H	2HCl	無色結晶 融点: 303°C
5-6		H	2HCl	黄色結晶 融点: 234-237°C
7-1		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 121-123°C
7-2		Me	フリー 体	黄色結晶 融点: 164-166°C
7-3		Me	フリー 体	黄色結晶 融点: 40-43°C
7-4		Me	フリー 体	淡黄色結晶 融点: 147-148°C
7-5		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 111-112°C
7-6		Me	フリー 体	淡褐色結晶 融点: 121-124°C
7-7		Me	フリー 体	黄色結晶 融点: 58-59°C
7-8		Me	フリー 体	無色結晶 融点: 182-184°C

10

20

30

40

【0306】

【表54】

表 5 (その7)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
7-9		Me	フリー 体	淡褐色結晶 融点: 76-79°C
7-10		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色固体 MS·APCI(m/z): 267 [M+H] <sup>+</sup>
7-11		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色固体 MS·APCI(m/z): 247 [M+H] <sup>+</sup>
7-12		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 267 [M+H] <sup>+</sup>
7-13		CH <sub>2</sub> OH	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z): 247 [M+H] <sup>+</sup>
7-14		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色固体 MS·APCI(m/z): 269 [M+H] <sup>+</sup>
7-15		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 247 [M+H] <sup>+</sup>
7-16		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	無色固体 MS·APCI(m/z): 247 [M+H] <sup>+</sup>
7-17		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 267 [M+H] <sup>+</sup>
7-18		CH <sub>2</sub> OH	2HCl	淡黄色固体 MS·APCI(m/z): 267 [M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【0307】  
【表55】

表 5 (その8)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
7-19		Me	2HCl	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 207 [M+H]+
7-20		Me	フリーアイド	粉末 MS・APCI(m/z): 311 [M+H]+
7-21		Me		
7-22		Me		
7-23		Me		
8-1		H	フリーアイド	無色樹脂状 MS・APCI(m/z): 207 [M+H]+
8-2		H	フリーアイド	無色結晶 融点: 109-112°C
8-3		H	フリーアイド	淡褐色樹脂状 MS・APCI(m/z): 207 [M+H]+
8-4		H	フリーアイド	無色結晶 融点: 85-87°C

10

20

30

【0308】

【表56】

表 6 (その1)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
9-1		H	HCl	無色結晶 融点: 271°C
9-2		H	HCl	無色結晶 融点: 289°C
9-3		H	HCl	無色結晶 融点: 253-254°C
9-4		H	HCl	淡黄色結晶 融点: 230°C
9-5		H	フリー 体	無色結晶 融点: 70-72°C
9-6		H	フリー 体	無色結晶 融点: 58-59°C
9-7		H	HCl	無色結晶 融点: 284°C (分解)
9-8		H	HCl	無色結晶 融点: 279-280°C (分解)
9-9		H	HCl	無色結晶 融点: 275°C (分解)
9-10		H	HCl	無色結晶 融点: 275-276°C (分解)
9-11		H	HCl	無色結晶 融点: 194°C
9-12		H	フリー 体	淡黄色結晶 融点: 222-223°C
9-13		H	フリー 体	結晶 融点: 91-94°C MS·APCI(m/z): 229, 227 [M+H]+
9-14		H	フリー 体	粉末 MS·APCI(m/z): 229, 227 [M+H]+

10

20

30

40

【0309】

【表57】

表 6 (その2)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
9-15		H	フリー 体	粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 223 [M+H] <sup>+</sup>
9-16		H	フリー 体	粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 193 [M+H] <sup>+</sup>
9-17		H	フリー 体	粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 229, 227 [M+H] <sup>+</sup>
9-18		H		
9-19		H	フリー 体	油状物
9-20		H		
9-21		H		
9-22		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 240 [M+H] <sup>+</sup>
9-23		H		
9-24		H	フリー 体	粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 222 [M+H] <sup>+</sup>
9-25		H	フリー 体	油状
9-26		H	フリー 体	粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 262, 260 [M+H] <sup>+</sup>
9-27		H	フリー 体	粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 194 [M+H] <sup>+</sup>
9-28		H	フリー 体	油状 MS·APCI( $m/z$ ) : 320 [M+H] <sup>+</sup>
9-29		H	フリー 体	粉末 MS·APCI( $m/z$ ) : 356, 354 [M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

表 6 (その3)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
9-30		H	フリー 体	粉末 MS·APCI( $m/z$ ): 270 [M+H] <sup>+</sup>
9-31		H	フリー 体	粉末 MS·APCI( $m/z$ ): 243 [M+H] <sup>+</sup>
9-32		H	フリー 体	油状物
9-33		H	フリー 体	粉末 MS·APCI( $m/z$ ): 237 [M+H] <sup>+</sup>
9-34		H	HCl	無色結晶 融点: 215-218°C MS·APCI( $m/z$ ): 217 [M+H] <sup>+</sup>
9-35		H	フリー 体	黄色油状物
9-36		H	フリー 体	黄色油状物
9-37		H	フリー 体	黄色油状物
9-38		H	フリー 体	無色油状物
9-39		H	フリー 体	無色油状物
9-40		H	HCl	無色結晶 融点: 253-254°C MS·APCI( $m/z$ ): 231 [M+H] <sup>+</sup>
9-41		H	HCl	薄緑色 融点: 270-285°C MS·APCI( $m/z$ ): 235 [M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【0311】  
【表 59】

表 6 (その4)

参考例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
9-42		H	HCl	無色結晶 融点: 283-284°C MS·APCI(m/z): 297, 295 [M+H]+
9-43		H	HCl	無色結晶 融点: 246-247°C MS·APCI(m/z): 247 [M+H]+
9-44		H	HCl	無色結晶 融点: 285-294°C MS·APCI(m/z): 251 [M+H]+
9-45		H	HCl	無色結晶 融点: >300°C MS·APCI(m/z): 297, 295 [M+H]+
9-46		H	フリー体	淡褐色半固形状物 MS·APCI(m/z): 194 [M+H]+ IR(cm⁻¹): 3351
9-47		H	HCl	黄褐色結晶 融点: 238-240°C
9-48		H	HCl	淡褐色結晶 融点: 180°C(分解)
9-49		H	フリー体	
9-50		H	フリー体	
9-51		H	フリー体	
9-52		H	フリー体	
9-53		H	フリー体	
9-54		H	フリー体	

10

20

30

40

表 6 (その5)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
9-55		H	フリー 体	
9-56		H	フリー 体	
9-57		H	フリー 体	
9-58		H	HCl	淡褐色粉末 MS・APCI(m/z): 238 [M+H] <sup>+</sup>
9-59		H	HCl	無色粉末 MS・APCI(m/z): 218 [M+H] <sup>+</sup>
9-60		H	HCl	無色結晶 融点: 234-235°C (分解)
9-61		H	HCl	無色結晶 融点: 126°C
9-62		H	HCl	淡黄色結晶 融点: 206-207°C (分解)
9-63		H	HCl	淡黄色結晶 融点: 148-150°C (分解)
9-64		H	HCl	無色結晶 融点: 189-191°C (分解)

10

20

30

【0313】

【表61】

表 6 (その6)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
10-2		Me	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z):252 [M+H]+
10-3		Me	フリー 体	無色結晶 融点:73-76°C
10-4		Me	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z):252 [M+H]+
10-5		Me	フリー 体	無色結晶 融点:88-89°C
10-6		Me	フリー 体	無色結晶 融点:90-94°C
10-7		Me	フリー 体	無色結晶 融点:97-100°C
10-8		Me	フリー 体	無色結晶 融点:150-154°C

10

20

30

【0314】

【表62】

表 7 (その1)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
11-1		H	HCl	無色固体 融点: 150-153°C MS·APCI(m/z): 247 [M+H]+
11-2		H	2HCl	無色結晶 融点: 294-295°C
11-3		H	フリー 体	無色結晶 融点: 185.5-186°C
11-4		H	HCl	無色固体 融点: >300°C MS·APCI(m/z): 219 [M+H]+
11-5		H	フリー 体	無色固体 融点: 163-166°C
11-6		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 239 [M+H]+
11-7		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 262 [M+H]+
11-8		H	フリー 体	無色液体
11-9		H	フリー 体	無色液体
11-10		H	フリー 体	液体 MS·APCI(m/z): 171 [M+H]+
11-11		H	フリー 体	淡黄色油状物 MS·APCI(m/z): 213 [M+H]+

10

20

30

40

表 7 (その2)

参考例番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
11-12		H	フリー体	無色油状 MS·APCI(m/z):241 [M+H]+
11-13		H	フリー体	淡黄色油状物 MS·APCI(m/z):213 [M+H]+
11-14		H	HCl	無色液体 MS·APCI(m/z):227 [M+H]+
11-15		H	フリー体	淡黄色油状物 MS·APCI(m/z):229 [M+H]+
11-16		H	フリー体	無色油状 MS·APCI(m/z):253 [M+H]+
11-17		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z):143 [M+H]+
11-18		H	フリー体	無色結晶 MS·APCI(m/z):157
11-19		H	フリー体	無色結晶 MS·APCI(m/z):171
11-20		H	フリー体	無色結晶 MS·APCI(m/z):199
11-21		H	フリー体	無色結晶 MS·APCI(m/z):185
11-22		H	フリー体	無色結晶 融点:142°C (分解) MS·APCI(m/z):199 [M+H]+
11-23		H	フリー体	無色油状物 MS·APCI(m/z):185 [M+H]+
11-24		H	フリー体	無色油状物 MS·APCI(m/z):199 [M+H]+
11-25		H	フリー体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z):229 [M+H]+

10

20

30

40

【0316】

【表64】

表 7 (その3)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
11-26		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI( $m/z$ ) : 229 [M+H] <sup>+</sup>
11-27		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI( $m/z$ ) : 243 [M+H] <sup>+</sup>
11-28		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI( $m/z$ ) : 215 [M+H] <sup>+</sup>
11-29		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI( $m/z$ ) : 215 [M+H] <sup>+</sup>
11-30		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI( $m/z$ ) : 229 [M+H] <sup>+</sup>
11-31		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI( $m/z$ ) : 271 [M+H] <sup>+</sup>
11-32		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI( $m/z$ ) : 243 [M+H] <sup>+</sup>
11-33		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI( $m/z$ ) : 197 [M+H] <sup>+</sup>
11-34		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
11-35		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
11-36		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
11-37		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
11-38		H	フリー 体	淡褐色樹脂状

10

20

30

40

【0317】

【表65】

表 8 (その1)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
				物性値など	
12-1		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z) : 197 [M+H]+	10
12-2		H	フリー 体	無色液体	
12-3		H	フリー 体	淡黄色油状物 MS·APCI(m/z) : 241 [M+H]+	
12-4		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z) : 225 [M+H]+	20
12-5		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z) : 211 [M+H]+	
12-6		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z) : 225 [M+H]+	
12-7		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z) : 239 [M+H]+	30
12-8		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z) : 267 [M+H]+	
12-9		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z) : 269 [M+H]+	
12-10		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z) : 254 [M+H]+	40
12-11		H	HCl	無色油状 MS·APCI(m/z) : 254 [M+H]+	

【0318】

【表 6 6】

表 8 (その2)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
12-12		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI ( <i>m/z</i> ) : 254 [M+H] <sup>+</sup>
12-13		H	HCl	無色樹脂状 MS·APCI ( <i>m/z</i> ) : 310 [M+H] <sup>+</sup>
12-14		H	フリー 体	無色固体 MS·APCI ( <i>m/z</i> ) : 240 [M+H] <sup>+</sup>
12-15		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI ( <i>m/z</i> ) : 254 [M+H] <sup>+</sup>
12-16		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI ( <i>m/z</i> ) : 268 [M+H] <sup>+</sup>
12-17		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI ( <i>m/z</i> ) : 256 [M+H] <sup>+</sup>
12-18		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI ( <i>m/z</i> ) : 254 [M+H] <sup>+</sup>
12-19		H	フリー 体	無色固体 融点: 93-96°C
12-20		H	フリー 体	無色固体 融点: 242-245°C
12-21		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI ( <i>m/z</i> ) : 282 [M+H] <sup>+</sup>

[0319]  
【表67】

10

20

30

40

表 8 (その3)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
12-22		H	フリー 体	無色固体 融点: 173-176°C
12-23		H	フリー 体	無色固体 融点: 135-137°C
12-24		H	フリー 体	無色結晶 融点: 90-92°C
12-25		H	フリー 体	無色結晶 融点: 152-153°C
12-26		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI (m/z): 241 [M+H]+
12-27		H	フリー 体	無色結晶 融点: 75-80°C
12-28		H	フリー 体	無色結晶 融点: 170-173°C
12-29		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI (m/z): 290 [M+H]+
12-30		H	HCl	淡褐色固体 融点: 230-233°C
12-31		H	2HCl	淡黄色固体 MS·APCI (m/z): 246 [M+H]+
12-32		H	フリー 体	無色固体 融点: 150-155°C
12-33		H	フリー 体	無色固体 融点: 65-69°C

10

20

30

40

表 8 (その4)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
12-34		H	フリー 体	無色固体 融点: 166-170°C
12-35		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z): 293 [M+H]+
12-36		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 315 [M+H]+
12-37		H	フリー 体	無色固体 融点: 185-189°C
12-38		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 302 (M+H)
12-39		H	フリー 体	無色結晶 融点: 131-132°C
12-40		H	フリー 体	無色固体 融点: 81-83°C
12-41		H	フリー 体	無色固体 融点: 185-189°C
12-42		H	2HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 290 [M+H]+
12-43		H	HCl	無色固体 MS·APCI(m/z): 356 [M+H]+

10

20

30

【0321】

【表 69】

表 8 (その5)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
12-44		H	フリー 体	無色結晶 融点: 59-60°C
12-45		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 302 [M+H]+
12-46		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 330 [M+H]+
12-47		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 301 [M+H]+
12-48		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 358 [M+H]+
12-49		H	フリー 体	無色結晶 融点: 120-121°C
12-50		H	フリー 体	淡黄色結晶 融点: 119-120°C
12-51		H	フリー 体	無色結晶 融点: 144-145°C
12-52		H	フリー 体	黄色結晶 融点: 140-141°C
12-53		H	フリー 体	無色結晶 融点: 110-111°C
12-54		H	HCl	無色結晶 融点: 97-°C MS·APCI(m/z): 324 [M+H]+
12-55		H	フリー 体	無色固体 融点: 245-248°C

10

20

30

40

表 8 (その6)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
12-56		H	フリー 体	無色固体 融点: 202-205°C
12-57		H	フリー 体	無色結晶 融点: 150-153°C
12-58		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 317 [M+H]+
12-59		H	フリー 体	無色結晶 融点: 158-162°C
12-60		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 319 [M+H]+
12-61		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 325 [M+H]+
12-62		H	フリー 体	無色結晶 融点: 148-150°C
12-63		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 331 [M+H]+
12-64		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z): 364 [M+H]+
12-65		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z): 345 [M+H]+
12-66		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z): 358 [M+H]+
12-67		H	フリー 体	無色結晶 融点: 70°C

10

20

30

40

【0323】

【表71】

表 8 (その7)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など	
12-68		H	フリー 体	無色結晶 融点: 188-190°C	10
12-69		H	2HCl	無色結晶 融点: 180°C(分解) MS·APCI(m/z): 331 [M+H]+	
12-70		H	フリー 体	微褐色結晶 融点: 214-216°C	
12-71		H	フリー 体	無色液体 MS·APCI(m/z): 378 [M+H]+	
12-72		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 229 [M+H]+	20
12-73		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z): 241 [M+H]+	
12-74		H	フリー 体	無色結晶 MS·APCI(m/z): 241 [M+H]+	
12-75		H	フリー 体		
12-76		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z): 240 [M+H]+	30
12-77		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 284 [M+H]+	
12-78		H	フリー 体	淡黄色結晶 融点: 99-104°C MS·APCI(m/z): 283 [M+H]+	
12-79		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z): 389 [M+H]+	40
12-80		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z): 317 [M+H]+	

【0324】

【表72】

表 8 (その8)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
12-81		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z):275 [M+H]+
12-82		H	フリー 体	無色泡状物
12-83		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-84		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-85		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-86		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z):275 [M+H]+
12-87		H	フリー 体	無色粉末 MS・APCI(m/z):289 [M+H]+
12-88		H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z):261 [M+H]+
12-89		H	HCl	無色固体 融点:277-279°C MS・APCI(m/z):324 [M+H]+
12-90		H	HCl	無色固体 MS・APCI(m/z):289 [M+H]+
12-91		H	フリー 体	無色結晶 MS・APCI(m/z):274 [M+H]+
12-92		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-93		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-94		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-95		H	フリー 体	淡褐色樹脂状

10

20

30

40

【0325】

【表73】

表 8 (その9)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
12-96		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
12-97		H	フリー 体	無色結晶 融点: 152-153°C
13-1		H	フリー 体	褐色油状物 MS·APCI(m/z): 221 [M+H]+
13-2		H	フリー 体	淡黄色粉末 MS·APCI(m/z): 221 [M+H]+
13-3		H	フリー 体	淡黄色油状物 MS·APCI(m/z): 237 [M+H]+
13-4		H	フリー 体	褐色粉末 MS·APCI(m/z): 226 [M+H]+
13-5		H	フリー 体	褐色油状物 MS·APCI(m/z): 240 [M+H]+
13-6		H	フリー 体	褐色油状物 MS·APCI(m/z): 227 [M+H]+
13-7		H	HBr	淡褐色粉末 MS·APCI(m/z): 261 [M+H]+
13-8		H	HI	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 204 [M+H]+
13-9		H	HI	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 229 [M+H]+
13-10		H	HI	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 238 [M+H]+
13-11		H	フリー 体	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 249 [M+H]+

10

20

30

40

表 8 (その10)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
13-12		H	フリー 体	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 246 [M+H]+
13-13		H	HI	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 194 [M+H]+
13-14		H	HI	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 210 [M+H]+
13-15		H	HI	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 260 [M+H]+
13-16		H	2 HI	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 205 [M+H]+
13-17		Me	HI	黄色粉末 MS·APCI(m/z): 227 [M+H]+
13-18		H	フリー 体	無色半固形状 MS·APCI(m/z): 270 [M+H]+
13-19		H	フリー 体	無色半固形状 MS·APCI(m/z): 312 [M+H]+
13-20		H	フリー 体	無色樹脂状 MS·APCI(m/z): 298 [M+H]+
13-21		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z): 332 [M+H]+
13-22		H	HCl	無色粉末 融点:>300°C MS·APCI(m/z): 336 [M+H]+
13-23		H	HI	褐色粉末

10

20

30

40

【0327】

【表75】

表 8 (その11)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
13-24		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
13-25		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
13-26		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
13-27		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
13-28		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
13-29		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
13-30		H	フリー 体	淡褐色樹脂状
13-31		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 342 [M+H]+
13-32		H	HI	無色粉末 MS·APCI(m/z): 315 [M+H]+
13-33		H	HI	無色粉末 MS·APCI(m/z): 352 [M+H]+
13-34		H	HI	淡褐色粉末

10

20

30

40

【0328】

【表76】

表 8 (その12)

参考例番号	R <sup>2</sup> -X-	R <sup>1</sup>	塩	物性値など
13-35		H	フリーボディ	褐色油状物
13-36		H	フリーボディ	褐色油状物
13-37		H	フリーボディ	褐色油状物
13-38		H	フリーボディ	褐色油状物
13-39		H	フリーボディ	褐色油状物
13-40		H	フリーボディ	褐色油状物
13-41		H	フリーボディ	
13-42		H	HJ	褐色粉末
13-43		H	フリーボディ	
13-44		H	フリーボディ	
13-45		H	HJ	褐色粉末
13-46		H	フリーボディ	

10

20

30

40

【0329】

【表77】

表 8 (その13)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
13-47		H	フリー 体	無色結晶 融点: 199-202°C MS·APCI(m/z): 332 [M+H]+
13-48		H	フリー 体	淡褐色粉末 MS·APCI(m/z): 275 [M+H]+
13-49		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 332 [M+H]+
13-50		H	フリー 体	無色粉末
13-51		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 332 [M+H]+
13-52		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z): 333 [M+H]+
14-1		H	HCl	無色樹脂状 MS·APCI(m/z): 227 [M+H]+
14-2		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z): 213 [M+H]+
14-3		H	フリー 体	淡赤色結晶 融点: 144-145°C
14-4		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z): 289 [M+H]+

10

20

30

40

【0330】  
【表78】

表 8 (その14)

参考例 番号	$R^2-X-$	$R^1$	塩	物性値など
14-5		H	HCl	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 199 [M+H] <sup>+</sup>
14-6		H	フリー 体	淡黄色油状物 MS·APCI(m/z) : 171 [M+H] <sup>+</sup>
14-7		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z) : 289 [M+H] <sup>+</sup>
14-8		H	2HCl	褐色粉末 MS·APCI(m/z) : 294 [M+H] <sup>+</sup>
14-9		H	フリー 体	無色粉末 MS·APCI(m/z) : 303 [M+H] <sup>+</sup>
14-10		H	フリー 体	無色油状 MS·APCI(m/z) : 302 [M+H] <sup>+</sup>
14-11		H	フリー 体	無色油状物 MS·APCI(m/z)
14-12		H	フリー 体	無色結晶 融点: 188-193°C
14-13		H	フリー 体	淡黄色結晶 融点: 194-196°C
14-14		H	フリー 体	微黄色樹脂状 MS·APCI(m/z) : 356 [M+H] <sup>+</sup>
14-15		H	フリー 体	微黄色樹脂状 MS·APCI(m/z) : 356 [M+H] <sup>+</sup>
14-16		H	フリー 体	褐色油状物 MS·APCI(m/z) : 316 [M+H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【0331】

【表79】

表9

検体化合物	50%阻害濃度( $IC_{50}$ , nM)	
製造例 1c-10	3	
製造例 1d-19	2.9	10
製造例 1d-25	1.8	
製造例 1d-28	1.6	
製造例 1d-30	2.9	20
製造例 1d-32	2.5	
製造例 1d-33	2	
製造例 1d-34	2.2	
製造例 1d-52	3.4	30
製造例 4-21	1.4	
製造例 4-26	2.1	
製造例 4-27	2.5	40
製造例 4-28	3.3	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 61 K 31/423	A 61 K 31/423	4C071
A 61 K 31/426	A 61 K 31/426	4C086
A 61 K 31/427	A 61 K 31/427	
A 61 K 31/428	A 61 K 31/428	
A 61 K 31/433	A 61 K 31/433	
A 61 K 31/4365	A 61 K 31/4365	
A 61 K 31/437	A 61 K 31/437	
A 61 K 31/4439	A 61 K 31/4439	
A 61 K 31/454	A 61 K 31/454	
A 61 K 31/4725	A 61 K 31/4725	
A 61 K 31/496	A 61 K 31/496	
A 61 K 31/497	A 61 K 31/497	
A 61 K 31/498	A 61 K 31/498	
A 61 K 31/501	A 61 K 31/501	
A 61 K 31/506	A 61 K 31/506	
A 61 K 31/519	A 61 K 31/519	
A 61 K 31/5877	A 61 K 31/5877	
A 61 K 31/541	A 61 K 31/541	
A 61 K 31/55	A 61 K 31/55	
A 61 P 3/10	A 61 P 3/10	
A 61 P 43/00	A 61 P 43/00	111
// C 07 D 207/16	C 07 D 277/42	
C 07 D 277/06	C 07 D 207/16	
C 07 D 277/20	C 07 D 277/06	
C 07 D 277/42	C 07 D 401/12	
C 07 D 401/12	C 07 D 403/12	
C 07 D 403/12	C 07 D 405/12	
C 07 D 405/12	C 07 D 405/14	
C 07 D 405/14	C 07 D 409/12	
C 07 D 409/12	C 07 D 409/14	
C 07 D 409/14	C 07 D 413/12	
C 07 D 413/12	C 07 D 417/12	
C 07 D 417/12	C 07 D 417/14	
C 07 D 417/14	C 07 D 471/04	104H
C 07 D 471/04	C 07 D 491/048	
C 07 D 491/048	C 07 D 495/04	105A
C 07 D 495/04		

(72)発明者 彦田 匠毅

埼玉県志木市柏町2丁目16番19号

(72)発明者 松本 健

埼玉県さいたま市高砂3丁目3番10-1203号

(72)発明者 荒川 健司

埼玉県さいたま市瀬ヶ崎2丁目3番2-211号

Fターム(参考) 4C033 AB04 AB06 AD13 AD17 AD20

4C050 AA01 AA07 BB08 CC16 DD10 EE02 FF01 GG04 HH04

4C063 AA01 AA03 BB07 BB09 CC06 CC07 CC12 CC14 CC15 CC22

CC28	CC29	CC34	CC52	CC62	CC67	CC75	CC81	CC92	CC94			
DD03	DD29	EE01										
4C065	AA04	BB04	CC01	DD02	EE02	HH01	JJ01	KK09	LL01	PP10		
4C069	AA18	BB02	BB34	BD09								
4C071	AA01	BB01	CC01	CC21	DD14	EE13	FF06	GG03	JJ05	LL01		
4C086	AA01	AA02	BC07	BC10	BC13	BC17	BC21	BC28	BC30	BC31		
			BC36	BC41	BC42	BC48	BC50	BC52	BC62	BC70	BC73	BC82
			BC84	BC85	BC88	CB05	CB22	CB26	GA02	GA04	GA07	GA08
			GA09	GA10	GA12	MA01	MA04	NA14	XC20	XC35		